

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
17. April 2003 (17.04.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 03/030869 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>:  
9/20, 9/22, 9/28, 9/32, 9/52, 31/445

**A61K 9/16,**

(74) Anwalt: MAIWALD, Walter; Maiwald Patentanwalts  
GmbH, Elisenhof, Elisenstrasse 3, 80335 München (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP02/11253

(22) Internationales Anmeldedatum:

8. Oktober 2002 (08.10.2002)

(25) Einreichungssprache:

Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache:

Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

101 49 674.5 9. Oktober 2001 (09.10.2001) DE

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): APOGEPHA ARZNEIMITTEL GMBH [DE/DE]; Kyffhäuserstrasse 27, 01309 Dresden (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): GRAMATTE, Thomas [DE/DE]; Van Gogh-Strasse 14, 01326 Dresden (DE). GRUBER, Peter [DE/DE]; Bächelhurst 13b, 79249 Merzhausen (DE). GÜLDNER, Peter [DE/DE]; Stübelallee 13, 01307 Dresden (DE). HESCHEL, Michael [DE/DE]; Rudolf-Renner-Strasse 62a, 01796 Pirna (DE). PAMPERIN, Dirk [DE/DE]; Polenzstrasse 6, 01277 Dresden (DE). PLOEN, Jan [DE/DE]; Glasewaldstrasse 16, 01277 Dresden (DE). SCHEITHAUER, Steffen [DE/DE]; Hutbergstrasse 43, 01326 Dresden (DE). WEHNER, Wolfgang [DE/DE]; Apfelweg 17, 01809 Borthen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Erklärung gemäß Regel 4.17:**

— *Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US*

**Veröffentlicht:**

— *mit internationalem Recherchenbericht*  
— *vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen*

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: ORAL DOSAGE FORM FOR PROPIVERINE OR ITS PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE SALTS WITH AN EXTENDED RELEASE OF THE ACTIVE INGREDIENT

(54) Bezeichnung: ORALE DARREICHUNGSFORMEN FÜR PROPIVERIN ODER SEINEN PHARMAZEUTISCH ANNEHM-BAREN SALZEN MIT VERLÄNGERTER WIRKSTOFFFREISETZUNG

(57) Abstract: The invention relates to oral pharmaceutical compositions, produced with a suitable controlled-release formula, which contain propiverine, or one or more of its pharmaceutically acceptable salts in a quantity of between 4 and 60 mg propiverine and which exhibit an extended release of the active ingredient. Preferably, a mixture of active ingredient and optionally one or more acidic substances with a  $pK_a$  value of less than 6.65 is provided with a controlled-release coating or is embedded in a matrix and the latter is optionally coated with additional controlled-release layers.

WO 03/030869 A1

(57) Zusammenfassung: Durch geeignete Retardierung werden orale pharmazeutische Zusammensetzungen, die Propiverin oder eines oder mehrere seiner pharmazeutisch annehmbaren Salze in einer Menge von 4 mg bis 60 mg Propiverin enthalten und eine verlängerte Wirkstofffreisetzung aufweisen, hergestellt. Vorzugsweise wird dabei ein Gemisch aus Wirkstoff und gegebenenfalls einer oder mehreren sauren Substanzen mit einem  $pK_a$ -Wert von kleiner 6,65 mit einem retardierenden Überzug versehen oder in eine Matrix eingebettet und diese eventuell mit weiteren retardierenden Schichten überzogen.

Orale Darreichungsformen für Propiverin oder seinen pharmazeutisch annehmbaren  
Salzen mit verlängerter Wirkstofffreisetzung

5            Die Erfindung betrifft neue orale Darreichungsformen von Propiverin  
oder seinen pharmazeutisch annehmbaren Salzen mit verlängerter Wirkstoff-  
freisetzung.

Propiverin - der chemische Name ist:  
10          2,2-Diphenyl-2-(1-propoxy)-essigsäure-(1-methyl-piperid-4-yl)-ester- oder  
eines seiner pharmazeutisch annehmbaren Salze sind zur Behandlung  
hypertoner Funktionszustände im Bereich der Harnblase (überaktive Blase)  
allgemein bekannt (DE 2937589).

15          Das Blasenspasmolytikum Propiverin wirkt als Anticholinergikum,  
indem es die cholinerg/muskarinerg innervierte glatte Muskulatur der Harn-  
blase durch Blockade der entsprechenden Rezeptoren ruhigstellt. Zudem  
besteht ein im Sinne einer Wirkungsverstärkung gerichteter Einfluß auf den  
Kalziumhaushalt der Zelle.

20          Propiverin ist in Form seines Hydrochlorids in schnell freisetzenden  
oralen Darreichungsformen seit Jahren in verschiedenen Präparaten, z. B.  
Mictonorm® im Handel. Die bisherige Gabe von z. B. dreimal täglich einem  
Dragee Mictonorm® à 15 mg Propiverinhydrochlorid führt zu relativ stark  
fluktierenden Blutspiegeln mit mehrfach täglichen Spitzen. Infolge der  
anticholinergen Wirkung des Propiverins müssen bei raschem Anstieg des  
Blutspiegels typische anticholinerge Nebenwirkungen, wie Mundtrockenheit  
25          und Akkommodationsstörungen in Kauf genommen werden. Diese Neben-  
wirkungen begrenzen somit bei unmodifizierten, rasch freisetzenden Dar-  
reichungsformen die Menge der möglichen Einmalgabe auf 10 – 20 mg.

30          Für einen therapeutisch wirksamen Blutspiegel von Propiverin ist somit  
die exakte Einhaltung der Einnahmeintervalle notwendig, was insbesondere bei  
älteren Patienten, der Hauptgruppe mit hypertonen Funktionszuständen der  
Harnblase, zu Problemen führt.

Aus diesen genannten Gründen ist es wünschenswert, die mehrmalige Gabe pro Tag mit all ihren bekannten Effekten auf eine einmalige Gabe bei gleicher oder verbesserter therapeutischer Wirkung zu reduzieren.

Um geeignete orale Darreichungsformen mit ausreichend verzögerter 5 Wirkstofffreisetzung und einem therapeutisch wirksamen Blutspiegel über ein 24-Stunden-Intervall realisieren zu können, ist zu beachten, dass solche Formulierungen naturgemäß wesentliche Anteile ihres Wirkstoffgehalts in tieferen Darmabschnitten freigeben.

Aus pharmakokinetischer Sicht ist allgemein bekannt, dass die Resorptionsgeschwindigkeit im wesentlichen den zeitlichen Aufbau eines Blutspiegels bestimmt und dass das quantitative Ausmaß der Resorption sowie die Halbwertszeit der Substanz im Organismus darüber entscheiden, ob am Ende eines Dosierungsintervalls, d. h. vor Gabe der nächsten Dosis, wirksame Blutspiegel aufrecht erhalten werden können. Eine ausreichende Resorptionsgeschwindigkeit und ein ausreichendes Ausmaß der Wirkstoffresorption über den gesamten 10 Bereich des Magen-Darmtraktes mit seinen unterschiedlichen pH-Werten sind somit notwendig.

Das schwach basische Propiverin mit einem pKa-Wert von  $7,35 \pm 0,1$  15 (Wasser, 25 °C) sollte nach allgemeiner Lehrmeinung in protonierter Form im Magen relativ schlecht, dagegen als Base, d. h. als schwach basische Neutralform, im Darmtrakt relativ gut resorbiert werden.

Da aber die innere Darmoberfläche mit einer mikroskopisch dünnen 20 Wasserschicht überzogen ist, sind neben den Säure-Basen-Eigenschaften einer Substanz die Löslichkeit und die Lipophilie der zu resorbierenden Base von ausschlaggebender Bedeutung.

Der Verteilungskoeffizient und die Löslichkeit von Propiverinhydrochlorid in Abhängigkeit vom pH-Wert sind bekannt (Bestimmung des Gehaltes an Propiverin in der wäßrigen Phase mittels HPLC).

## Verteilungskoeffizient von Propiverinhydrochlorid (1-Octanol/Wasser, 25 °C)

pH	K [Mittelwerte, Dreifachmessung]	Log
		[K]
1,0	22	1,3
5,0	13	1,1
6,0	227	2,4
6,5	884	2,9
6,8	6904	3,8
7,0	10346	4,0
7,2	15438	4,2
7,5	26068	4,4
8,0	52372	4,7

## Löslichkeit von Propiverinhydrochlorid in Wasser

pH	Temperatur	Löslichkeit
	[°C]	[g/l]
5,8	24	> 200
5,8	37	368
6,0	24	209
7,0	24	1,2
7,2	24	1,1

- 5 Diese physikochemischen Eigenschaften von Propiverinhydrochlorid erweisen sich somit für die Realisierung einer Retardformulierung als ungeeignet, da im wässrigen Milieu nur im sauren Bereich, dem für Propiverin, wegen der vorliegenden Protonierung ungünstigen Resorptionsbereich, eine ausreichende Löslichkeit vorhanden ist. Dagegen besteht in dem für die Resorption günstigeren pH-Bereich oberhalb pH = 6,65 praktisch Unlöslichkeit, und die lipophile Propiverinbase fällt aus. Im weiteren ist aus praktischen Erfahrungen bekannt, dass bei beginnendem Basenausfall bereits kleinste Mengen von Propiverinhydrochlorid mit unlöslicher Propiverinbase überzogen werden, und eine weitere Überführung in die korrespondierende Base unterbleibt. Diese
- 10

Substanzeigenschaften des Propiverinhydrochlorids lassen die Realisierung eines 12- oder 24-Stunden-Depots wenig aussichtsreich erscheinen. Aus eben diesen erwähnten Gründen scheiterten Versuche zur Realisierung von trans-dermalen Systemen (Biol. Pharm. Bull. 1995, 18(7), 968 - 975).

5 Im weiteren ist bekannt, dass Propiverin einen außerordentlich starken first-pass-Effekt durch Monooxygenasen zum unerwünschten, den Organismus belastenden Propiverin-N-Oxid unterliegt. Das Propiverin-N-Oxid mit seinem quartären, permanent positiv geladenen Stickstoff ist im Gegensatz zu Propiverin im gesamten pH-Bereich sehr gut wasserlöslich (Löslichkeit von > 10 127 bis > 99 g/l bei pH=4,0 - 8,0) und somit schlechter resorbierbar.

Die im Darm vorhandenen Monooxygenasen oxidieren die im Gleichgewicht vorhandene Propiverinbase zum N-Oxid. Damit ist die Ausscheidung von Propiverin über sein wasserlösliches N-Oxid möglich. Auch diese pharmakokinetische Substanzeigenschaft des Propiverins lässt die Realisierung eines in tieferen Darmabschnitten freisetzenden 24-Stunden-Depots mit einem therapeutisch wirksamen Blutspiegel bzw. Bioäquivalenz zur schnell freisetzenden Handelsform wenig erfolgreich erscheinen.

Neben Propiverin sind zur Behandlung hypertoner Funktionszustände der Harnblase die tertiären Amine Oxybutynin und Tolterodin allgemeiner Therapiestandard. Die Halbwertszeit, als wesentliches pharmakokinetisches Kriterium beträgt für die schnellfreisetzenden Handelsformen von Oxybutynin und Tolterodin nur ca. 2 - 3 Stunden, für die von Propiverin dagegen ca. 15 Stunden.

25 Mittels verschiedener galenischer Techniken wurden deshalb orale Darreichungsformen mit verzögerter Wirkstofffreisetzung von Oxybutynin (US 5912268, WO 9523593, WO 9612477, WO 9637202) und Tolterodin (WO 0012069, WO 0027369) realisiert.

30 Im Falle von Propiverin scheint eine solche Darreichungsform wenig sinnvoll zu sein, bzw. die lange Halbwertszeit kann einer erfolgreichen Realisierung einer therapeutisch brauchbaren Formulierung sogar entgegenstehen.

Für schwach basische Arzneistoffe sind orale Darreichungsformen mit verzögerter Wirkstofffreisetzung als Single-Unit-Formulierung und auch als Multiple-Unit-Formulierung allgemeiner Stand der Technik.

In kontrolliert freisetzenden Single-Unit-Formen, beispielsweise Matrixtabletten, Mehrschichttabletten, Diffusionstabletten, wird eine zusätzliche Diffusionskontrolle, z. B. mittels Weinsäure (Int. J. Pharm. 1997, 157, 181-187) oder mittels Bernsteinsäure (Pharm. Ind. 1991, 53, 686-690) erzielt. Beim Zerkauen einer solchen monolithischen Form würde aber trotz Retardierung eine hohe Wirkstoffmenge plötzlich freigesetzt, was im Falle hochwirksamer Anticholinergika hinsichtlich der Arzneimittelsicherheit problematisch werden könnte.

Multiple-Unit-Darreichungsformen besitzen diese Nachteile nicht und sind für schwach basische Arzneistoffe ebenfalls beschrieben (Pharm. Ind. 1989, 51, 98 - 101, 540 - 543; ebenda 1991, 53, 69 - 73, 595 - 600, 778 - 785; Arzneim.-Forsch./Drug Res. 1998, 48, 540 - 604). Weitere technische Lösungen für pH-abhängige, im basischen Bereich schlecht lösliche Verbindungen existieren z. B. für Dipyridamol (EP 32562; EP 68191) und für Bromhexin (EP 69259).

Aufgabe der Erfindung ist es, trotz nachteilig erscheinender physikochemischer und pharmakokinetischer Eigenschaften von Propiverin und seinen Salzen erstmals orale Darreichungsformen dieses Wirkstoffes mit verlängerter Freisetzung herzustellen, die unabhängig vom pH-Wert des gesamten Magen-Darmtraktes, unabhängig von eventuellen Störungen der Magen- und

Darmperistaltik sowie relativ unabhängig von inter- und intraindividuellen Unterschieden der Patienten über einen Zeitraum von mindestens 24 Stunden einen konstanten, zur Behandlung der überaktiven Blase klinisch relevanten Blutspiegel bei gleichzeitig verminderter Nebenwirkungsrate aufweisen.

Die Lösung der erfindungsgemäßen Aufgabe ergibt sich aus den Merkmalen des unabhängigen Anspruchs. Vorteilhafte Ausführungsformen sind in den abhängigen Unteransprüchen definiert.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform wird die Aufgabe dadurch gelöst, dass man orale Darreichungsformen realisiert, die Propiverin und/oder eines seiner pharmazeutisch annehmbaren Salze in therapeutisch wirksamer Menge, entsprechend 4 mg bis 60 mg Propiverin, enthalten, und folgende in vitro-Freisetzungsraten - gemessen in 750 ml 0,1 N HCl während der ersten Stunde und nachfolgend gemessen in 750 ml USP-Puffer pH = 5,8 unter Anwendung der Ph. Eur. Drehkörbchen-Methode bei 100 U/min und 37 °C - aufweisen:

5	0 - 20 %	Propiverin, freigesetzt nach	1 Stunde
10	10 - 45 %	Propiverin, freigesetzt nach	3 Stunden
	30 - 60 %	Propiverin, freigesetzt nach	5 Stunden
	40 - 75 %	Propiverin, freigesetzt nach	7 Stunden
	50 - 80 %	Propiverin, freigesetzt nach	9 Stunden
	> 60 %	Propiverin, freigesetzt nach	12 Stunden, besonders bevorzugt
15	60 - 90 %	Propiverin, freigesetzt nach	12 Stunden, wobei diese einen klinisch relevanten Blutspiegel über einen langen Zeitraum, Bioäquivalenz zum schnellfreisetzenden Handelspräparat, eine verringerte Nebenwirkungsrate und letztlich durch die Möglichkeit der Einmalgabe eine verbesserte Patientenkompliance erwarten lassen.

20 Erstmals konnten Nachteile, resultierend aus den physikochemischen und pharmakokinetischen Eigenschaften des Wirkstoffes Propiverin und Vorurteile, resultierend aus der langen Halbwertszeit überwunden und gleichzeitig ein therapeutischer Fortschritt erzielt werden.

25 Die bevorzugten Ausführungsformen haben in der Regel gemeinsam, dass neben 4 - 60 mg Propiverin, vorzugsweise 9 - 45 mg Propiverin, bzw. der äquivalenten Menge eines seiner pharmazeutisch annehmbaren Salze gegebenfalls eine saure Substanz mit einem  $pK_a$ -Wert von kleiner 6,65, vorzugsweise mit einem von 1,8 bis 6,5, enthalten ist, und diese beiden Komponenten mit einer oder mehreren retardierenden Schichten, umfassend ein magensaft-unlösliches und darmsaftunlösliches und/oder ein magensaftunlösliches und darmsaftlösliches Material, überzogen sind und/oder in eine retardierende Matrix eingebettet sind, die ein quellbares oder unlösliches Material enthält

und diese eventuell mit einem magensaftunlöslichen und darmsaftlöslichen bzw. unlöslichen Material überzogen sein kann.

Erfindungsgemäße orale Darreichungsformen sind jedoch prinzipiell auch ohne den Zusatz einer sauren Substanz realisierbar.

Bevorzugte, erfundungsgemäße Zusammensetzungen enthalten neben dem Wirkstoff mindestens eine pharmazeutisch annehmbare organische oder anorganische Säure mit einem  $pK_a$ -Wert von kleiner 6,65, insbesondere organische Genußsäuren und pharmazeutisch annehmbare Salze mehrbasischer Säuren, beispielsweise Zitronensäure, Weinsäure, Bernsteinsäure, Adipinsäure, Ascorbinsäure, Fumarsäure, Natrium- oder Kaliumhydrogentartrat, Natrium- oder Kalium-dihydrogencitrat, Dinatrium- oder Dikaliumhydrogencitrat usw. oder Gemische dieser Säuren und Salze in einem Verhältnis von 2 : 1 bis 20 : 1, vorzugsweise von 3 : 1 bis 10 : 1, bezogen auf das Äquivalentstoffmengenverhältnis zwischen der Gesamtmenge an einwertig saurer Substanz zu Propiverin oder Propiverin-Salz.

Der Säurezusatz dient hierbei nicht der pH-kontrollierten Freisetzung, sondern realisiert durch die Bildung eines "Quasi-Ionenpaars" von Propiverin und Säure die pH-unabhängige Löslichkeit von Propiverin und seinen Salzen und somit eine ausreichende Freisetzung im gesamten Darmtrakt, unabhängig von der Art des vorliegenden Propiverinsalzes, beispielsweise auch von Salzen starker Säuren, wie dem Hydrochlorid. Durch den Säurezusatz wird somit eine übersättigte- bzw. konzentriert-wäßrige Wirkstofflösung von Propiverin, die bei pH-Werten von größer 7 zum sofortigen Ausfall der unlöslichen Propiverinbase führt, verhindert. Im weiteren bewirkt das gebildete Ionenpaar durch seinen Diffusionsdruck eine optimale Freisetzung aus retardierten Teilchen, durch Protonierung einen zusätzlichen "Schutz" des Propiverins vor zu starker N-Oxidation und wahrscheinlich ein verbessertes Resorptionsverhalten des sich physiologisch einstellenden Gleichgewichts zwischen resorbierbarer, freier Propiverinbase und schlechter resorbierbarer protonierter Form, was aus den geringeren Standardabweichungen der pharmakokinetischen Daten der erfundungsgemäßen Formen im Vergleich zum schnellfreisetzenden Handelspräparat ersichtlich ist.

Die pH-abhängig oder pH-unabhängig retardierenden, filmbildenden, matrixbildenden oder in freisetzungsmodifizierenden Systemen verwendeten Materialien sind dem Fachmann allgemein bekannt und im Handel erhältlich, z. B.:

- 5        - Polymere und Copolymeren von Acryl- und/oder Methacrylsäureestern, wie Eudragit®, von Vinylacetaten und Vinylpyrrolidonen, wie Kollidon® VA64  
- Celluloseether und Celluloseester, wie Methocel® und Aquacoat® und Tylose®  
- Alginate, wie Kelacid®, Texamid®  
10      - Xanthane, wie Keltrol®, Rhodigel®, weitere Polysaccharide oder modifizierte Polysaccharide, wie Chitosan, Guar gummi und Gummi arabicum  
- Polyvinylalkohole, wie Mowiol®  
- Celluloseacetatphthalate, wie Aquateric®  
- Mono-, Di- und Triglyceride, wie Cutina®  
15      - Wachse, wie Montanglycolwachs – HOECHST oder Harze, wie Schellack  
- Eiweiße und modifizierte Eiweiße  
Die erfindungsgemäße Verwendung von sauren Hilfsstoffen in Kombination mit retardierenden Überzügen und/oder einer retardierenden Matrix gestattet sowohl die Herstellung von sogenannten Multiple-Unit-Formulierungen als  
20      auch von sogenannten Single-Unit-Formulierungen.

Eine besonders bevorzugte Ausführungsform stellen sogenannte Multiple-Unit-Formulierungen in Form von Pellets dar.

Diese Teilchen können erfindungsgemäß eine Korngröße von 0,1 mm bis 2,5 mm, bevorzugt 0,6 bis 1,5 mm, aufweisen und anschließend in Kapseln oder Sachets abgefüllt werden oder zusammen mit Tablettierhilfsstoffen zu Tabletten verpresst werden, wobei diese sphäroiden Teilchen in gleicher oder verschiedener Größe in einer Formulierung enthalten sein können.

Durch Kombination mehrerer Technologieschritte werden zuerst in an sich bekannter Art und Weise sphäroide Teilchen saurer Substanzen mit einem Durchmesser von 0,1 bis 2,0 mm, vorzugsweise von 0,5 bis 1,2 mm, beispielsweise Teilchen kristalliner Zitronensäure, Weinsäure usw., im Wirbelschichtverfahren mit Suspensionen, bestehend aus Hilfsstoffen, wie Lactose, aus

gelösten Säuren, wie z. B. Zitronensäure, aus Bindemitteln, wie z. B. Polyvinylpyrrolidon, und aus Antiklebemitteln, wie z. B. Talkum, ausgerundet.

Um die Auflösung der in Wasser hochlöslichen Genußsäuren oder der anderen, sauren Substanzen zu steuern, werden erfindungsgemäß die ausgerundeten Säurekerne beispielsweise in der Wirbelschicht mit einer Lackschicht versehen.

Die Materialien der magensaftunlöslichen und pH-abhängig darmsaftlöslichen Membranen wie Eudragit® S und Eudragit® L sind allgemein üblich. Analoges gilt für den eventuellen Zusatz von Bindemitteln oder Weichmachern, wie Polyvinylpyrrolidon oder Triethylcitrat.

Nicht vorhersehbar war, dass im Falle von Propiverin oder seinen Salzen eine solche Lackschicht für die erfindungsgemäßen Formen äußerst vorteilhaft ist. Beim Fehlen einer solchen kann die durch einen hohen Diffusionsdruck bedingte und ungehinderte Diffusion trotz Retardierung der wirkstoffhaltigen Teilchen und der nachfolgend magensaftresistenten Retardierung dieser Teilchen zu einer unerwünschten schnellen Freisetzung von Propiverin und durch eine vorzeitige Erschöpfung des Säurereservoirs im weiteren Freisetzungsverhalten zu einer deutlich verminderten Menge an freigesetztem Propiverin führen (Ausführungsbeispiel 7).

In an sich bekannter Art und Weise wird im nächsten technologischen Schritt, beispielsweise in der Wirbelschicht, Propiverin oder eines seiner Salze unter Zusatz von Hilfsstoffen, Kleb- und Bindemitteln und weiteren Anteilen von den bereits erwähnten Säuren oder sauren Substanzen als alkoholisch-wässrige Suspension in der erforderlichen Menge aufgetragen. Es besteht im weiteren auch die Möglichkeit, mikronisierten Wirkstoff mit und ohne Zusatz von mikrokristallinen Hilfsstoffen und den erwähnten Säuren oder sauren Substanzen nach vorhergehender Übersprühung der retardierten Säurekerne mit einer Klebstofflösung in Pulverform aufzutragen. Die Zugabe von Anteilen gleicher oder verschiedenartiger Säuren im Verhältnis zu der im lackierten Säurekern befindlichen Säure ist vorteilhaft, um durch Abpufferung des durch die nachfolgende Retardschicht eindringlichen Darmsaftes eine Initiallösung-/freisetzung zu erhalten.

Für die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen mit einer verzögerten und bis zu deren Ende kontrollierten Freisetzung ist es günstig, auf den mit Wirkstoff beladenen, retardierten Säurekern im nächsten technologischen Schritt eine oder mehrere Retardschichten einzeln oder als gemeinsames Gemisch mit und ohne weiteren Zusatz von Bindemitteln und Hilfsstoffen aufzutragen.

Die erfindungsgemäß zu verwendenden magensaftunlöslichen, pH-unabhängig darmsaftunlöslichen Materialien unterschiedlich hoher Permeabilität und die magensaftunlöslichen, pH-abhängig darmsaftlöslichen Materialien sind im Handel erhältlich, z. B. Eudragit® RS, Eudragit® RL und Eudragit® S bzw. Eudragit® L.

Die optimalen Mengen der einzelnen Bestandteile, bzw. die Zusammensetzung der entsprechenden Gemische hängen von verschiedenen Faktoren, wie z. B. dem gewünschten Retardierungseffekt, der Art der einzelnen Retardierungsbestandteile mit deren spezifischer Löslichkeit und Permeabilität und dem Verhältnis von saurer Substanz zum Wirkstoff Propiverin ab. Diese Parameter variieren dabei vollkommen unabhängig voneinander und haben eine wesentliche Bedeutung für die kontrollierte und langanhaltende Freisetzung des Propiverins.

Mittels aufwendiger in vitro- und in vivo-Versuche unter Einbeziehung einer gefundenen in vivo-/in vitro-Korrelation konnten diese Schwierigkeiten gelöst werden. Durch die gefundene in vivo-/in vitro-Korrelation ist es möglich, ohne aufwendige, klinische in vivo-Versuche, erfindungsgemäße Darreichungsformen von Propiverin jedweder Zusammensetzung durch eine einfache Bestimmung von in vitro-Freisetzungswerten herzustellen. Entsprechen die ermittelten Freisetzungswerte den gefundenen Freisetzungsbereichen, so ist diese Darreichungsform klinisch relevant.

Es wurde unerwarteterweise gefunden, dass es günstig ist, wenn sich die auf die wirkstoffhaltigen Säurekerne aufgesprühte Retardschicht im resorptionsfähigen Teil des Magen- und Darmtraktes im Falle von Propiverin solange nicht auflöst, bis praktisch der gesamte Wirkstoff in Form seines Säure-Ionenpaars zeitkontrolliert herausdiffundiert ist. Vorteilhafterweise sollte diese Hülle die im Kern befindliche Säure solange zurückhalten, bis die

Bildung des Propiverin-Säure-Ionenpaars vollständig abgeschlossen ist. Geht die Hülle vorzeitig in Lösung bzw. wird sie zu undicht, so dringt der stets in großem Überschuß vorhandene Darmsaft in das Innere der Teilchen ein und neutralisiert die dort vorhandene Säure. Damit kann wegen der geringen Löslichkeit des Propiverins im pH-Bereich des Darmsafes praktisch kaum noch Wirkstoff in Lösung gehen und aus den Teilchen herausdiffundieren. Die im Inneren der Teilchen vorhandene Säure erniedrigt den pH-Wert der eindringenden Darmflüssigkeit und bildet im weiteren das entsprechende Ionenpaar. Danach diffundiert die im Inneren entstehende Lösung des Propiverin-Säure-Ionenpaars über die Membran in den Darm. Obwohl hier wieder ungünstige pH-Verhältnisse herrschen, treten offensichtlich Übersättigungsphänomene auf, die eine gute Resorption des an sich kaum löslichen Wirkstoffes sicherstellen. Selbstverständlich reduziert sich die in den Teilchen vorhandene Säure im Laufe der Freigabe immer mehr, so dass an sich eine starke Abnahme der diffundierenden Menge bzw. der Freisetzung von Propiverin eintreten müßte. Um letzteres zu verhindern, sollte die Retardschicht, die die Freisetzungsgeschwindigkeit steuert, vorzugsweise im Darmsaft „teillöslich“ sein. Das Wort „teillöslich“ ist dabei im Sinne einer bestimmten Permeabilität bzw. als Diffusionswiderstand zu verstehen. Diese Retardschicht soll im weiteren zusätzlich garantieren, dass im Innern der Teilchen stets saure pH-Verhältnisse herrschen und eventuell durch Nahrungsmittleinflüsse oder durch andere Einflüsse auftretende pH-Schwankungen ausgeglichen werden.

Bereits geringe Abweichungen im Verhältnis von Eudragit® RS/Eudragit® RL/ Eudragit® S führen zu drastischen Veränderungen der Freisetzungsprofile. Wird das gefundene Verhältnis Eudragit® RS/ Eudragit® RL/Eudragit® S von 2:1:2 geringfügig auf ein Verhältnis von 1,5:1:2,5 verändert (Beispiel 9), so führt diese Verringerung des darmsaftunlöslichen Bestandteiles mit geringerer Permeabilität (Eudragit® RS) und der erhöhte Anteil am darmsaftlöslichen Material (Eudragit® S) zu einer zu schnellen Wirkstofffreisetzung bzw. zu einer zu starken Diffusion des sauren Bestandteiles.

Der Effekt ist wie folgt erklärbar: Da sich das magensaftunlösliche, darmsaftlösliche Material dieser Schicht nach einer gewissen Aufenthaltszeit der Teilchen im Darmsaft herauslöst, wird effektiv bei dem Verhältnis Eudragit® RS/Eudragit® L/Eudragit® S von 2:1:2 eine zu starke Freisetzung im oberen Darmabschnitt unterdrückt und insgesamt die Wirkstofffreisetzung in mittlere und tiefe Darmabschnitte verlagert. Diese Retardschicht reduziert somit die insbesonders rasche Resorption im oberen Darmabschnitt, ohne die Gesamtfreigabe des Wirkstoffes aus den Teilchen zu reduzieren. Dies führt eindeutig zu einer Verlängerung der Wirkstofffreisetzung.

Um eine Magensaftresistenz und im weiteren nicht zu hohe Anfangsfreisetzungswerte zu erreichen bzw. die Freisetzungskarakteristik weiter zu modifizieren, ist allgemeiner Fachstandard, weitere Retardierungsschichten mit magensaftunlöslichen und darmsaftlöslichen Materialien, beispielsweise Eudragit® L bzw. Eudragit® S, aufzubringen.

Im weiteren können die erfindungsgemäß verwendbaren Retardierungsschichten übliche Hilfsstoffe enthalten, wie beispielsweise Weichmacher, Netzmittel und Antiklebemittel. Beispiele geeigneter, pharmakologisch unbedenklicher Weichmacher sind Glycerintriacetat, Polyethylenglykole und Zitronensäureester, wie Triethylcitrat. Das Aufbringen der Retardierungsschichten auf die Wirkstoff enthaltenden Teilchen kann nach an sich bekannten Methoden, beispielsweise in einem rasch rotierenden Kessel oder im Wirbelschichtverfahren durch Aufsprühen der Lacke erfolgen. Die anschließende Trocknung der Pellets, um die durch die Suspension enthaltenen Restlösungenmittel zu entfernen, ist Stand der Technik.

Die erhaltenen retardierten Teilchen, die in Form von retardierten Pellets, Granulat- oder Kompaktatteilchen vorliegen können, können gewünschtenfalls in Kapseln oder Sachets, vorzugsweise Hartgelatine-Kapseln, abgefüllt werden. Dabei ist es möglich, Teilchen verschiedener Verzögerungsstufen zu mischen und gegebenenfalls auch unverzögerte Wirkstoffteilchen als sogenannte Startdosis hinzuzufügen. Die Retardteilchen können aber auch mit Tablettierhilfsstoffen, wie Cellulose, Lactose, Magnesiumstearat und dergleichen, zu Tabletten verpreßt werden. Dies ist insbesondere bei Retardteilchen mit einem Durchmesser unter 1 mm ohne nennenswerte Beschädigung der

Retardierungsschichten möglich. Eine solche Tablette zerfällt in weniger als 1 Minute und gibt - wie die Hartgelatine-Kapsel - die Propiverin-Retardteilchen in erfindungsgemäßer Form frei.

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform sogenannter Multiple-Unit-Formulierungen stellen Granulate und Kompaktteilchen dar, die neben Propiverin oder einem seiner Salze eine oder mehrere saure Substanzen enthalten, die nicht in einer retardierenden Matrix eingebettet sind, sondern die lediglich dieses Gemisch mit einem oder mehreren freisetzung verzögerten Überzügen beinhalten, welche anschließend zu Tabletten verpreßt werden.

Diese sogenannten Sphäroidtablettensformulierungen werden hergestellt, indem Propiverin oder eines seiner pharmazeutisch verwendbaren Salze im erfindungsgemäßen Molverhältnis mit einer oder mehreren sauren Substanzen mit Sphäronisierungsmitteln, wie z. B. Lactose, mikrokristalliner Cellulose, Hydroxypropylcellulose, mit Gleitmitteln, wie z. B. Magnesiumstearat, und mit weiteren Hilfsmitteln, wie z. B. Polyvinylpyrrolidon, in mikrokristalliner Form, z. B. in einer Korngröße von kleiner 0,25 mm, unter starkem Druck kompaktiert, im weiteren erneut gebrochen und z. B. auf eine Korngröße von 0,5 - 1,5 mm gesiebt, der Feinanteil erneut kompaktiert und diese Technologieschritte solange wiederholt werden, bis die gesamte Mischung der Granulateilchen in die gewünschte Größe überführt ist.

Derartige Granulateilchen können neben der beschriebenen Kompaktierung aber auch durch andere Verfahren, beispielsweise durch Extrusion/Sphäronisation, hergestellt werden.

Im weiteren werden die Granulateilchen mit allgemein bekannten magensaftunlöslichen und darmsaftlöslichen und/oder magensaftunlöslichen und darmsaftunlöslichen Retardierungsmitteln, wie beispielsweise Eudragit® NE, Eudragit® L usw. überzogen. Allgemein bekannte Tablettierhilfsmittel, wie mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, Polyvinylpyrrolidon, Magnesiumstearat usw. werden zugegeben, die gesamte Mischung innig gemischt und zu Tabletten verpreßt. Im weiteren können die so hergestellten Tabletten mit geeigneten Überzügen, die freisetzungsmodifizierend sein können, überzogen sein. Die Retardierungsschichten garantieren auch in diesem Falle die Bildung eines Propiverin-Säure-Ionenpaars und dessen

kontrollierte Diffusion. Da die erfindungsgemäßen Formulierungen in weniger als 5 Minuten zerfallen und dabei hunderte von retardierten Propiverin-Säure-Teilchen freisetzen, hat die Zerfallszeit auf das Freisetzungsverhalten keinen Einfluss.

5 Im Gegensatz zu den sogenannten, auf Pellets oder sphäroiden Teilchen basierenden Multiple-Unit-Formulierungen können Retardpräparate von Propiverin aber grundsätzlich auch auf andere Art und Weise, z. B. als Single-Unit-Formulierung hergestellt werden.

10 Insbesondere können geeignete Freisetzungscharakteristiken auch durch Matrixretardierung, beispielsweise mittels einer Matrixtablette, erreicht werden.

15 Bevorzugt wird aber auch in dieser Ausführungsform eine der bereits erwähnten sauren Substanzen verwendet und sowohl die saure Substanz als auch der Wirkstoff in die retardierende Matrix eingebettet. Hierbei sind grundsätzlich die eingangs genannten sauren Substanzen, Polymere, Dosierungen und Molverhältnisse von saurer Substanz im Verhältnis zu Propiverin geeignet.

20 Beispielsweise werden zur Herstellung von erfindungsgemäßen Matrixtabletten Propiverin oder eines seiner pharmazeutisch annehmbaren Salze gegebenenfalls mit einer oder mehreren sauren Substanzen im erfindungsgemäßen Molverhältnis mit retardierenden, matrixbildenden Hilfsstoffen, wie beispielsweise Celluloseethern, Celluloseestern, Alginaten, Xanthanen, Polyvinylalkoholen, Fetten, Wachsen und weiteren Tabletterhilfsmitteln, wie beispielsweise Magnesiumstearat, in mikrokristalliner Form mit einer Korngröße von vorzugsweise kleiner als 0,25 mm innig vermischt und zu Tabletten verpreßt. Im Falle von Propiverin und seinen Salzen wurde gefunden, dass dabei die Auswahl der sauren Substanzen unabhängig von ihrer Wasserlöslichkeit erfolgen kann. So führen z. B. die schwerer in Wasser lösliche Adipinsäure und auch die leichter in Wasser lösliche Weinsäure bei erfindungsgemäßer Verwendung zu gleichen Freisetzungsprofilen. Bei Kontakt dieser Tabletten mit Wasser entsteht z. B. im Falle von einer Matrix aus Alkylcellulosen sofort eine hochviskose Gelschicht, die die Diffusion des

gebildeten Propiverin-Säure-Ionenpaars entsprechend der gewünschten Freisetzungsraten reduziert.

Neben den bereits beschriebenen Darreichungsformen, bestehend aus Propiverin, einer oder mehreren sauren Substanzen und retardierenden Materialien, besteht auch die Möglichkeit, Kombinationen von Propiverin oder eines oder mehrerer seiner pharmazeutisch annehmbaren Salze mit einem oder mehreren anderen Wirkstoffen in gleicher Art und Weise zu retardieren, unabhängig davon, ob die verwendeten Kombinationswirkstoffe saure Substanzen darstellen, wie im Falle der bereits erwähnten Ascorbinsäure, oder nicht.

Anhand folgender Ausführungsbeispiele wird die Erfindung näher erläutert, ohne auf sie beschränkt zu sein.

15

### Ausführungsbeispiele

Alle Prozentangaben beziehen sich, sofern nicht anders angegeben, auf Gewichtsprozent (Gew.-%).

#### Beispiel 1

20

#### Pelletformulierung mit Propiverinhydrochlorid – 100%ige Freisetzung nach 15 min

25

Zur Herstellung sphärischer Zitronensäurekerne werden 3,5 kg Zitronensäure mit einer Teilchengröße von 0,7 – 1,0 mm (Roche) bei einer Lufttemperatur von 45 °C mittels 2-Stoffdüsen in der Wirbelschicht mit einer isopropanolisch-wäßrigen Suspension, bestehend aus 105 g Polyvinylpyrrolidon (Kollidon® K25), 35 g Zitronensäure, 275 g Lactose (Microtose®), 210 g Talk, 1500 g 2-Propanol und 300 g Wasser besprüht und eine Ausbeute von 4,060 kg (98,4 % der Theorie, bezogen auf lösungsmittelfreies Material) an gerundeten Zitronensäurepellets erhalten.

30

3,75 kg dieser gerundeten Zitronensäurepellets werden im nächsten Technologieschritt mit einer isopropanolisch-wäßrigen Suspension, bestehend aus 600 g Eudragit® S12,5 (entsprechend 75 g Eudragit® S), 600 g Eudragit® L 12,5 (entsprechend 75 g Eudragit® L), 20 g Triethylcitrat, 100 g Talk, 1500 g

2-Propanol und 300 g Wasser in analoger Weise retardiert. Die Ausbeute betrug 4,013 kg (99,8 % der Theorie, bezogen auf lösungsmittelfreies Material).

Zur Auftragung des Wirkstoffes werden 3,95 kg der retardierten Zitronensäurekerne in analoger Weise mittels 2-Stoffdüsen in der Wirbelschicht bei 45 °C Zulufttemperatur mit einer isopropanolisch-wäßrigen Suspension von 1300 g mikronisiertem Propiverinhydrochlorid, 280 g Polyvinylpyrrolidon (Kollidon® K25), 50 g Zitronensäure, 200 g Talk, 50 g Magnesiumstearat, 2100 g 2-Propanol und 400 g Wasser besprüht. Als Ausbeute wurden 5,772 kg an wirkstoffhaltigen, zuvor retardierten Zitronenpellets erhalten (90 %, bezogen auf lösungsmittelfreies Material).

Der Gehalt von Propiverinhydrochlorid in den Pellets wurde mit Hilfe der im Beispiel 6 beschriebenen Methode zu 20,9 %, der Gehalt an Zitronensäure zu 59,8 % bestimmt. Daraus ergibt sich ein molares Verhältnis von Propiverinhydrochlorid zu Zitronensäure von 1 : 6,0.

Aus den eingesetzten Substanzmengen berechnet sich ein Molverhältnis Propiverinhydrochlorid/Zitronensäure von 1 : 5,2. Diese Differenz ist durch Sprüh- und Abriebverluste zu erklären.

Zur Abfüllung werden 2000 g der erhaltenen Pellets mit 10 g mikrofeinem Talk versetzt und 15 min gemischt. Die Freisetzungswerte wurden mittels der in Beispiel 5 beschriebenen Methode bestimmt und sind in der dort dargestellten Tabelle dokumentiert.

Anschließend wird gesiebt und die Fraktion mit einer Korngröße von 0,7 – 1,25 mm Durchmesser (98,0 %) weiterverarbeitet. 215 mg Pellets entsprechend 45 mg Propiverinhydrochlorid werden in Hartgelatinekapseln abgefüllt und für die Bioverfügbarkeitsstudie (Beispiel 13) verwendet.

## Beispiel 2

### Pelletformulierung mit Propiverinhydrochlorid – ca. 50 %ige Freisetzung nach 3 Stunden

Zur Herstellung sphärischer Zitronensäure-Starterkerne werden 3500 g Zitronensäure Granulat (Roche) mit einer Teilchengröße von 0,7 – 1,0 mm in technisch gleicher Art und Weise, wie in Beispiel 1 beschrieben, mit einer

Suspension aus 30 g Polyvinylpyrrolidon (Kollidon<sup>®</sup>), 10 g Zitronensäure, 78 g Lactose (Microse<sup>®</sup>) und 60 g Talk in 340 g 2-Propanol und 75 g Wasser in der Wirbelschicht besprüht. Es wurden 3665 g gerundete Zitronensäurepellets erhalten (99,7 % der Theorie bezogen auf die eingesetzte Trockensubstanz).

5        3660 g der oben beschriebenen Zitronensäurepellets werden im nächsten Schritt mit einer Suspension von 600 g Eudragit<sup>®</sup> S 12,5 (75 g Trockensubstanz Eudragit<sup>®</sup> S), 600 g Eudragit L 12,5 (75 g Trockensubstanz Eudragit<sup>®</sup> L), 20 g Triethylcitrat und 100 g Talk, mikrofein, in 1500 g 2-Propanol und 300 g Wasser besprüht. Die Ausbeute betrug 3930 g, entsprechend 100 %, bezogen auf lösungsmittelfreies Material.

10      3650 g dieser Pellets wurden mit in oben beschriebener Art und Weise mit einer Suspension von 1000 g mikronisiertem Propiverinhydrochlorid, 215 g Polyvinylpyrrolidon (Kollidon<sup>®</sup> K25), 40 g Zitronensäure, 155 g Talk, mikrofein und 40 g Magnesiumstearat in 2100 g 2-Propanol und 310 g demineralisiertem Wasser besprüht. Als Ausbeute wurden 5030 g Wirkstoffpellets erhalten. Das entspricht einer Ausbeute von 98,6 %, bezogen auf die Trockenmasse.

15      3500 g dieser Wirkstoffpellets werden im nächsten Technologieschritt in der Wirbelschicht bei einer Zulufttemperatur von 40 – 45 °C mittels 2-Stoffdüsen mit einer isopropanolisch-wäßrigen Suspension von 420 g Eudragit<sup>®</sup> RS 12,5 (entsprechend 52,5 g Eudragit<sup>®</sup> RS Trockenmasse), 420 g Eudragit<sup>®</sup> RL 12,5 (entsprechend 48,4 g Eudragit RL Trockenmasse), 560 g Eudragit<sup>®</sup> S 12,5 (entsprechend 75 g Eudragit<sup>®</sup> S Trockenmasse), 20 g Triethylcitrat, 120 g Talkum, 1400 g 2-Propanol und 210 g Wasser retardiert und in der Wirbelschicht intensiv getrocknet. Als Ausbeute wurden 3815 g (100 % der Theorie, bezogen auf lösungsmittelfreies Material) erhalten.

20      Auf 2900 g der retardierten Wirkstoffpellets wird im nächsten Schritt unter den bereits oben geschilderten Bedingungen eine Suspension von 1392 g Eudragit<sup>®</sup> L 12,5, 16 g Triethylcitrat und 105 g mikrofeiner Talk in 1135 g 2-Propanol und 380 g Wasser aufgetragen. Die Auswaage betrug 3190 g Pellets (99,8 % der theoretischen Ausbeute, bezogen auf die Trockenmasse).

25      Zur weiteren Retardierung der Pellets wird anschließend eine Suspension von 300 g Eudragit<sup>®</sup> RL 12,5 (37,5 g Trockenmasse), 4 g Triethylcitrat, 35 g

mikrofeinem Talk und 96,5 g Magnesiumstearat in 1370 g 2-Propanol und 340 g Wasser auf 2500 g der retardierten Wirkstoffpellets aufgetragen. Die Auswaage betrug 2583 g an Pellets, was einer Ausbeute von 99,5 % der Theorie, bezogen auf die Trockenmasse, entspricht.

5 Vor der Abfüllung wurden 2500 g Pellets mit 12,5 g mikrofeinem Talk 15 min gemischt und anschließend gesiebt. 2425 g (96,5 %) der Pellets weisen eine Korngröße von 0,7 – 1,25 mm Durchmesser auf.

Der Gehalt an Propiverinhydrochlorid in den Pellets wurde gemäß der im Beispiel 6 beschriebenen Methode zu 13,7 % bestimmt.

10 Der Gehalt an Zitronensäure in den vorliegenden Pellets wurde ebenfalls mit der im Beispiel 6 beschriebenen Methode zu 53,0 % bestimmt. Daraus ergibt sich ein molares Propiverinhydrochlorid-Zitronensäure-Verhältnis von 1 : 8,1.

15 Aus den eingesetzten Stoffmengen wurde ein molares Verhältnis Propiverinhydrochlorid zu Zitronensäure von 1 : 6,9 errechnet. Auch diese Differenz ist durch Sprüh- und Abriebverluste zu erklären.

Für die Bioverfügbarkeitsstudie des Beispiels 13 werden entsprechend 45 mg Propiverinhydrochlorid 328 mg Pellets in Hartgelatinekapseln abgefüllt. Die Freisetzungswerte wurden mittels der im Beispiel 5 beschriebenen 20 Methode bestimmt und sind in der dort dargestellten Tabelle wiedergegeben.

### Beispiel 3

**Pelletformulierung mit Propiverinhydrochlorid - ca. 20%ige Freisetzung nach 3 Stunden und ca. 80%ige Freisetzung nach 10 Stunden**

25 **Beispiel 3.1: Ansatzgröße im Technikumsmaßstab**

In gleicher Art und Weise, gleicher Ansatzgröße und in gleicher stofflicher Zusammensetzung, wie im Beispiel 1 beschrieben, werden erneut 5638 g (96,7 % der Theorie, bezogen auf lösungsmittelfreies Material) an propiverinhydrochloridhaltigen, zuvor retardierten Zitronensäurepellets erhalten.

2900 g der oben beschriebenen Wirkstoffpellets werden mit einer Suspension von 600 g Eudragit® RS 12,5 (75 g Trockensubstanz Eudragit® RS), 304 g Eudragit® RL 12,5 (38 g Trockensubstanz Eudragit® RL), 600 g

5 Eudragit® S 12,5 (75 g Trockensubstanz Eudragit® S), 20 g Triethylcitrat und 120 g mikrofeinem Talk in 1415 g 2-Propanol und 220 g demineralisiertem Wasser besprüht. Die Auswaage betrug 3227 g retardierte Wirkstoffpellets (entsprechend 100 % theoretische Ausbeute, bezogen auf lösungsmittelfreies Material).

10 3100 g dieser Pellets werden anschließend mit einer Suspension bestehend aus 868 g Eudragit® S 12,5 (108,5 g Eudragit S Trockenmasse), 11 g Triethylcitrat, 65 g mikrofeinem Talkum, 840 g 2-Propanol und 100 g Wasser besprüht. Die Auswaage an Pellets betrug 3285 g, das entspricht 100 % der Theorie, bezogen auf lösungsmittelfreie Pellets.

15 Vor der Abfüllung wurden 3200 g der so erhaltenen Pellets unter Zugabe von 16 g mikrofeinem Talk 15 Minuten gemischt und anschließend gesiebt. Die Korngrößenfraktion 0,7 mm bis 1,25 mm (3120 g, entsprechend 97 % der Theorie) weist einen experimentell bestimmten Gehalt von 18,8 % an Propiverinhydrochlorid auf.

20 Der Gehalt an Zitronensäure in den Pellets wurde mit Hilfe der im Beispiel 6 beschriebenen potentiometrischen Titration zu 50,7 % bestimmt.

Aus den experimentell ermittelten Gehalten ergibt sich ein molares Wirkstoff-Zitronensäure-Verhältnis von 1 : 5,7.

25 Das theoretische Verhältnis, berechnet auf der Grundlage der eingesetzten Massen, beträgt 1 : 5,2. Die Differenz ist ebenfalls durch Sprüh- und Abriebverluste zu erklären.

Entsprechend 45 mg Propiverinhydrochlorid wurden 240 mg der oben beschriebenen Pellets in Hartgelatinekapseln abgefüllt und für die Bioverfügbarkeitsstudie des Beispiels 13 verwendet.

Die Freisetzungswerte wurden mit Hilfe der im Beispiel 5 beschriebenen Methode ermittelt und sind in der dort dargestellten Tabelle aufgeführt.

**Beispiel 3.2: Ansatzgröße im produktionsrelevanten Maßstab**

Zur Herstellung sphärischer Zitronensäurekerne als Starterpellets wurden 250,0 kg Zitronensäuregranulat (Roche) mit einer Teilchengröße zwischen 0,7 mm und 1,0 mm mittels 2-Stoffdüsen in der Wirbelschicht mit einer Suspension von 7,5 kg Polyvinylpyrrolidon (Kollidon® K25), 2,5 kg Zitronensäure, 19,6 kg Lactose und 15,0 kg Talk, mikrofein in 89,3 kg 2-Propanol und 19,6 kg demineralisiertem Wasser besprüht. Auf diese Weise wurden 282,0 kg sphärischer Zitronensäure-Starterkerne erhalten (95,7 % der Theorie, bezogen auf ein lösungsmittelfreies Material).

200,0 kg der Starterkerne wurden anschließend in technisch gleicher Art und Weise mit einer Suspension von 4,0 kg Eudragit® S100, 4,0 kg Eudragit L100, 1,1 kg Triethylcitrat und 5,3 kg mikrofeinem Talcum in 94,0 kg 2-Propanol und 11,0 kg demineralisiertem Wasser besprüht. Die Ausbeute betrug 214,0 kg, das entspricht 99,8 % der Theorie, bezogen auf die eingesetzte Trockenmasse.

Durch eine anschließende Siebung wurden alle Pellets mit einem Durchmesser von kleiner als 1,25 mm isoliert.

Die so erhaltenen retardierten Starterkerne wurden im folgenden Technologieschritt in zwei Stufen mit einer Suspension von insgesamt 85,3 kg Propiverinhydrochlorid, 22,7 kg Polyvinylpyrrolidon (Kollidon® K25), 8,5 kg Zitronensäure, 11,1 kg mikrofeinem Talk, 0,802 kg Magnesiumstearat, 165,5 kg 2-Propanol und 48,2 kg demineralisiertem Wasser besprüht. Die Ausbeute über beide Stufen betrug 94,8 %, bezogen auf die eingesetzte Trockenmasse.

243,0 kg der so erhaltenen Wirkstoffpellets mit einem Gehalt von 21,75 % Propiverinhydrochlorid wurden zur Retardierung in der Wirbelschicht mit einer Suspension von 54,7 kg Eudragit® RS 12,5 (6,7 kg Eudragit® RS Trockensubstanz), 27,8 kg Eudragit RL (3,4 kg Eudragit RL Trockensubstanz), 6,7 kg Eudragit® S100, 1,8 kg Triethylcitrat und 10,8 kg Talk, mikrofein in 207,3 kg 2-Propanol und 23,8 kg demineralisiertem Wasser überzogen. Die Ausbeute betrug 99,2 % der Theorie an lösungsmittelfreien Retardteilchen.

237,4 kg der oben beschriebenen retardierten Wirkstoffpellets wurden in der Wirbelschicht mit einer Suspension von 5,7 kg Eudragit® S100, 0,582 kg

Triethylcitrat und 3,5 kg Talkum, mikrofein in 44,6 kg 2-Propanol und 5,4 kg demineralisiertem Wasser überzogen.

Die Pellets wurden vor dem Abfüllen 60 h bei 70 °C getrocknet. 13,0 kg der Pellets wurden anschließend mit 65 g Talkum 10 min gemischt und danach durch ein 1,25 mm Sieb gesiebt. 12,8 kg dieser Pelletfraktion mit einer Teilchengröße von kleiner als 1,25 mm wies einen mittels der im Beispiel 6 beschriebenen Methoden bestimmten Gehalt von 18,8 % an Propiverinhydrochlorid und 49,8 % an Zitronensäure auf. Das molare Wirkstoff-Zitronensäure-Verhältnis beträgt 1 : 5,6.

Jeweils 240 mg der so erhaltenen Pellets, entsprechend 45 mg Propiverinhydrochlorid, wurden in Hartgelatinekapseln abgefüllt und für die Bioäquivalenzstudie des Beispiels 14 verwendet.

Die Freisetzung von Propiverin aus den Pellets wurde unter den im Beispiel 5 beschriebenen Bedingungen durchgeführt. Die Ergebnisse sind in der dort dargestellten Tabelle aufgeführt.

#### **Beispiel 4**

##### **Pelletformulierung mit Propiverin**

20 2400 g sphärischer Zitronensäurekerne, die in gleicher Art und Weise hergestellt wurden, wie bereits im Beispiel 3.2 beschrieben, wurden in der Wirbelschicht bei einer Zulufttemperatur von 40 – 75 °C mit einer Suspension, bestehend aus 48 g Eudragit® S100, 48 g Eudragit L100, 13 g Triethylcitrat, 65 g mikrofeinem Talkum, 1860 g Isopropanol und 200 g Wasser überzogen.

25 2500 g der so erhaltenen retardierten Starterkerne wurden unter den gleichen technischen Bedingungen mit einer Suspension von 828 g Propiverin-Base, 177 g Polyvinylpyrrolidon (Kollidon® K25), 63 g Zitronensäure, 200 g Talkum, mikrofein und 32 g Magnesiumstearat in 3100 g 2-Propanol und 400 g Wasser besprüht. Die Auswaage betrug 3740 g Wirkstoffpellets, entsprechend 98,4 % der Theorie, bezogen auf die eingesetzte Trockensubstanz.

30 3250 g der Wirkstoffpellets wurden in gleicher Art und Weise mit einer Suspension von 720 g Eudragit® RS 12,5 (90 g Trockenmasse Eudragit® RS), 368 g Eudragit® RL 12,5 (46 g Eudragit® RL Trockenmasse), 90 g Eudragit®

S100, 24 g Triethylcitrat und 146 g Talkum, mikrofein, in 1930 g 2-Propanol und 300 g demineralisiertem Wasser besprüht.

5 3500 g der so erhaltenen, retardierten Wirkstoffpellets wurden in der Wirbelschicht unter identischen Bedingungen mit einer Suspension, bestehend aus 86 g Eudragit® S 100, 9 g Triethylcitrat, 52 g mikrofeinem Talkum, 129,9 g 2-Propanol und 80 g Wasser besprüht.

10 Die so erhaltenen Pellets wiesen ein mittels der im Beispiel 6 beschriebenen Methoden bestimmten Gehalt von 19,4 % Propiverinhydrochlorid sowie einen Gehalt von 40,4 % an Zitronensäure auf. Daraus ergibt sich ein molares Wirkstoff-Zitronensäure-Verhältnis von 1 : 4,0.

Die Freisetzung von Propiverin aus den Pellets wurde entsprechend der im Beispiel 5 beschriebenen Methode bestimmt und ist in der dort dargestellten Tabelle wiedergegeben.

15 **Beispiel 5**

**Bestimmung der Freisetzungswerte – Gegenüberstellung der Freisetzungswerte der Beispiele 1 - 4, 7 - 13**

20 Die Bestimmung der Freisetzung von Propiverinhydrochlorid bzw. Propiverin aus allen beschriebenen oralen Darreichungsformen erfolgt mit Hilfe der in der Ph. Eur. 3, 2.93 beschriebenen Drehkörbchen-Apparatur bei 100 Upm über 17 Stunden.

25 Dazu wird jeweils eine 45 mg Propiverinhydrochlorid entsprechende Menge Pellets in 6 Drehkörbchen eingewogen. Die Freisetzung erfolgt zunächst eine Stunde in 750 ml Magensaftmedium (0,1 M Salzsäurelösung) bei 37 °C. Dieses Medium wird nach Messung des 1-Stunden-Wertes verworfen und die Freisetzung in 750 ml eines 50 mM Kaliumdihydrogenphosphat-Puffers pH 5,8 bei 37 °C für weitere 16 Stunden durchgeführt.

30 Die Quantifizierung von Propiverinhydrochlorid bzw. Propiverin im Freisetzungsmedium erfolgt mit Hilfe eines on line-gekoppelten UV/VIS-Spektralphotometers. Zur Messung wird das Freisetzungsmedium zu definierten Zeiten aus den jeweiligen Freisetzungsbehältern durch Polypropylenfilter über eine 6-Kanal-Schlauchpumpe in die Durchflußküvetten

5

des UV/VIS-Spektralphotometers gepumpt. Die Messung der Extinktion erfolgt bei 239 nm, wobei als Hintergrund zusätzlich die Extinktion bei 247 nm bestimmt wird. Zur Berechnung des Gehaltes von Propiverinhydrochlorid/ Propiverin wird der Extinktionswert bei der Hintergrundwellenlänge vom Extinktionswert der Meßwellenlänge abgezogen.

10

Die Berechnung der Freisetzungswerte erfolgt in Relation zu einer Probe Referenzsubstanz, die unter den gleichen Bedingungen im UV/VIS-Spektrometer vermessen wird. Die Menge an Propiverinhydrochlorid bzw. Propiverin, die während der ersten Stunde in 0,1 M Salzsäure freigesetzt wird, wird zu den weiteren Freisetzungswerten addiert.

Die erhaltenen Freisetzungswerte sind in den Tabellen 1 und 2 als Mittelwerte einer Sechsfachbestimmung enthalten.

Tabelle 1: Freisetzung von Propiverinhydrochlorid/Propiverin in Prozent – Beispiele 1 – 4 (n.b. – nicht bestimmt)

Zeit [h]	Beispiel 1 (Pellet) Propiverinhydrochlorid- 100 % nach 15 min	Beispiel 2 (Pellet) Propiverinhydrochlorid- 50 % nach 3 h	Beispiel 3.1 (Pellet) Propiverinhydrochlorid- 20 % n. 3 h, 80 % n. 10 h	Beispiel 3.2 (Pellet) Propiverinhydrochlorid- 20 % n. 3 h, 80 % n. 10 h	Beispiel 4 (Pellet) Propiverin- 20 % n. 3 h, 70 % n. 10 h
0,08	103,06	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
0,17	101,41	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
0,25	100,05	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
0,5	n.b.	0,43	0,00	0,69	0,59
1	101,08	6,41	0,85	1,00	2,76
1,5	-	14,75	4,70	1,38	7,57
2	-	23,92	10,01	5,26	13,01
3	-	42,07	22,65	20,61	23,64
4	-	57,78	35,87	33,37	32,80
5	-	70,11	48,18	44,82	41,13
6	-	79,16	58,83	55,28	48,49
7	-	85,44	67,55	64,15	54,84
8	-	89,62	74,38	71,03	60,66
9	-	92,29	79,53	76,16	65,48
10	-	93,94	83,29	79,88	69,73
11	-	94,93	85,96	82,50	72,95
12	-	95,51	87,80	84,58	75,78
13	-	95,83	89,03	86,22	78,33
14	-	96,01	89,84	87,42	79,89
15	-	96,11	90,36	88,44	81,81
16	-	96,16	90,69	89,33	83,05
17	-	96,19	90,89	90,04	85,78

Tabelle 2: Freisetzung von Propiverinhydrochlorid/Propiverin in Prozent – Beispiele 7 – 13 (n.b. – nicht bestimmt)

Zeit [h]	Beispiel 7 (Pellet) Propiverin·HCl, unretard. Zitronensäure- kerne	Beispiel 8 (Pellet) Propiverin·HCl , Zitronensäure 1 : 12	Beispiel 9 (Pellet) Propiverin·HCl, Eudragit RS/RL/S 1,5 : 1 : 2,5	Beispiel 10 (Sphäroidtbl.) Propiverin·HCl, Zitronensäure	Beispiel 11 (Gelmatrixtabl.) Propiverin·HCl, Weinsäure	Beispiel 12 (Gelmatrixtabl.) Propiverin·HCl, Adipinsäure	Beispiel 13 (Gelmatrixtabl.) ) ohne Säurezusatz
0,08	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
0,17	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
0,25	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
0,5	0,30	0,00	0,52	0,35	2,69	0,16	4,64
1	0,56	0,00	1,47	1,80	6,17	5,12	9,55
1,5	5,58	3,41	10,48	3,26	11,08	10,66	15,63
2	17,42	8,80	28,60	6,41	14,54	14,61	20,38
3	37,14	35,46	48,91	16,54	20,96	21,75	27,99
4	55,53	59,52	67,24	26,82	26,92	28,23	34,34
5	63,46	78,80	78,84	38,45	32,43	34,29	39,52
6	68,17	83,27	83,36	49,61	37,57	39,91	44,19
7	71,00	87,54	84,00	59,24	42,30	45,03	48,25
8	73,81	90,13	84,82	65,53	46,75	49,95	52,14
9	75,90	91,38	85,56	71,55	50,94	54,47	55,71
10	77,48	91,72	86,22	75,12	54,80	58,74	58,70
11	77,81	92,01	86,90	77,83	58,33	62,73	61,81
12	78,26	92,42	87,72	80,67	61,61	66,14	64,65
13	78,65	92,76	88,41	82,98	64,75	69,42	67,34
14	79,00	93,10	89,19	84,82	67,61	72,58	69,71
15	79,46	93,51	89,75	85,36	70,36	75,44	72,06
16	79,81	93,94	89,93	86,16	72,91	79,99	74,14
17	80,20	94,32	90,26	86,40	75,33	80,49	76,74

**Beispiel 6****Gehaltsbestimmung von Propiverin/Propiverinhydrochlorid mittels HPLC, Zitronensäure mittels potentiometrischer Titration und von 2-Propanol mittels GC**

5

1. Zur quantitativen Bestimmung von Propiverin/Propiverinhydrochlorid in unterschiedlichen Darreichungsformen wird eine wirkstoffspezifische HPLC-Methode verwendet, die es erlaubt, Matrixbestandteile von Analyten abzutrennen.

10

Die angewendete Methode führt zu richtigen Ergebnissen, da sie bezüglich ihrer Selektivität für den Analyten, Linearität im vorgegebenen Arbeitsbereich, Richtigkeit und Präzision valide ist, was mit Hilfe der üblichen Experimente gezeigt werden konnte.

15

Zur quantitativen Bestimmung von Propiverin/Propiverinhydrochlorid in den wirkstoffhaltigen Darreichungsformen wird beispielsweise eine 15,0 mg Propiverinhydrochlorid entsprechende Menge der fein pulverisierten Darreichungsform in einen 100 ml-Meßkolben exakt eingewogen, mit 50 ml Methanol sowie einem Tropfen 0,1 M Salzsäure versetzt und im Ultraschallbad ca. 10 min behandelt. Anschließend werden 40 ml Wasser zugegeben und die Suspension erneut ca. 10 min im Ultraschallbad behandelt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird mit Wasser bis zur Eichmarke aufgefüllt.

20

Als Referenzlösung werden 60,0 mg Propiverinhydrochlorid in einen 100 ml-Meßkolben exakt eingewogen, mit 50 ml Methanol sowie einem Tropfen 0,1 M Salzsäure versetzt und im Ultraschallbad ca. 10 min behandelt.

25

Anschließend werden 40 ml Wasser zugegeben und die Lösung erneut ca. 10 min im Ultraschallbad behandelt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird mit Wasser bis zur Eichmarke aufgefüllt.

30

Die Chromatographie wird mit einer handelsüblichen Anlage, bestehend aus Pumpe, Autosampler, Säulenofen und UV/VIS-Detektor, bei einer Flußrate von 1,0 ml/min, 40 °C Säulentemperatur und einer Detektionswellenlänge von 220 nm ausgeführt, wobei die Laufzeit 5 min und die Menge an eingespritzter Probe- bzw. Referenzlösung 20 µl beträgt. Als stationäre Phase wird ein Reversed Phase-Material (LiChrospher 60 Select B, 5 µm, 125 x 4 mm, Fa. Merck) und eine mobile Phase, bestehend aus 56 Volumeneilen eines 10 mM

Kaliumdihydrogenphosphatpuffers, pH 1,0 (mit 85%iger Phosphorsäure) sowie 44 Volumenteilen Acetonitril verwendet.

Die Quantifizierung von Propiverin/Propiverinhydrochlorid in der Probe erfolgt als Doppelbestimmung gegen den entsprechenden Peak im Chromatogramm der Referenzlösung bei gleicher Wellenlänge. Das Ergebnis wird als Masseprozent in der Darreichungsform angegeben.

2. Die quantitative Bestimmung von Zitronensäure in den unterschiedlichen Darreichungsformen erfolgt mit Hilfe einer potentiometrischen Titration des ersten Äquivalenzpunktes der Zitronensäure.

Die angewandte Methode wurde bezüglich ihrer Spezifität, Richtigkeit und Präzision validiert, wobei gezeigt werden konnte, dass Hilfsstoffe oder Propiverinhydrochlorid das Ergebnis nicht verfälschen.

Zur Durchführung wurden 50,0 mg der fein pulverisierten Darreichungsform exakt eingewogen, mit 50 ml demineralisiertem Wasser versetzt und ca. 5 min im Ultraschallbad behandelt. Anschließend wurde mit 0,1 M Natronlauge bis zum ersten Äquivalenzpunkt titriert. 1 ml verbrauchte Natronlauge entsprechen 6,403 mg Zitronensäure.

3. Die quantitative Bestimmung von 2-Propanol in den Pelletformulierungen wird mittels Gaschromatographie durchgeführt. Diese Methode führt zu richtigen Ergebnissen, da sie bezüglich ihrer Selektivität für den Analyten, der Linearität im vorgegebenen Arbeitsbereich, der Richtigkeit und der Präzision valide ist, was mit Hilfe der üblichen Experimente gezeigt werden konnte.

Zur Bestimmung von 2-Propanol in den Pelletformulierungen werden 100 mg der jeweiligen Form in verschiedene Zentrifugenrörchen eingewogen und mit 1,0 ml Dimethylformamid versetzt. Anschließend wird die Suspension 2 Minuten im Ultraschallbad extrahiert, 3 Minuten bei 10.000 UPM zentrifugiert und der Überstand in Vials abdekantiert.

Als Referenzlösung werden 100 mg 2-Propanol in einem 100 ml Meßkolben eingewogen und mit Dimethylformamid zu 100 ml aufgefüllt. 2,5 ml dieser Lösung werden mit Dimethylformamid zu 50 ml aufgefüllt (500 ppm bezogen auf die Pelletmasse in der Probelösung).

Die Chromatographie wird mit einem handelsüblichen Gaschromatographen ausgeführt, der mit einer Splitinjektionsvorrichtung, einem temperierbaren Säulenofen sowie einem Flammenionisationsdetektor ausgestattet ist und mit Helium als Trägergas betrieben wird.

5 Als stationäre Phase wird z. B. eine BTR-CW-Säule von 10 m Länge, einem Innendurchmesser von 0,53 mm und einer Filmdicke von 1,0 µm verwendet. Bei einem Säulendurchfluß von 6 ml/min, einem Einspritzvolumen von 1 µl und einer Säulentemperatur von 60 °C eluiert 2-Propanol nach ca. 0,6 min.

10 Die Quantifizierung von 2-Propanol in der Probe erfolgt als Doppelbestimmung gegen den entsprechenden Peak im Chromatogramm der Referenzlösung. Das Ergebnis wird als ppm in der Darreichungsform angegeben.

15 **Beispiel 7**  
**Retardierung der Zitronensäuresphäroide**

In gleicher Art und Weise, wie bereits im Beispiel 1 beschrieben, werden bei gleicher Ansatzgröße 3990 g (entsprechend 96,7 % der Theorie, bezogen auf lösungsmittelfreies Material) sphärischer Zitronensäurekerne erhalten.

20 Zum Auftragen des Wirkstoffes werden 3650 g der unretardierten sphärischen Zitronensäurekerne bei einer Lufttemperatur von 45 °C mittels 2-Stoffdüsen in der Wirbelschicht mit einer isopropanolisch-wäßrigen Suspension, bestehend aus 1200 g Propiverinhydrochlorid, 260 g Polyvinylpyrrolidon (Kollidon® K25), 45 g Zitronensäure, 185 g Talk, 45 g Magnesiumstearat, 1940 g 2-Propanol und 370 g demineralisiertem Wasser besprüht. Als Ausbeute wurden 5250 g an wirkstoffhaltigen, unretardierten Zitronensäurepellets erhalten (97,5 %, bezogen auf lösungsmittelfreies Material).

25 30 3500 g der so erhaltenen Wirkstoffpellets werden im nächsten Technologieschritt in der Wirbelschicht bei einer Zulufttemperatur von 40 – 45 °C mittels 2-Stoffdüsen mit einer isopropanolisch-wäßrigen Suspension von 720 g Eudragit® RS 12,5 (90 g Trockensubstanz Eudragit® RS), 365 g

5 Eudragit® RL 12,5 (entsprechend 45 g Eudragit® RL Trockensubstanz), 720 g Eudragit® S 12,5 (90 g Eudragit® S Trockensubstanz), 24 g Triethylcitrat und 144 g mikrofeinem Talk in 1700 g 2-Propanol und 264 g Wasser besprüht. Die Auswaage an retardierten Wirkstoffpellets betrug 3700 g. Das entspricht einer theoretischen Ausbeute von 95,0 %, bezogen auf das trockene Material.

10 2800 g der so erhaltenen Pellets werden unter identischen technologischen Bedingungen mit einer Suspension von 781 g Eudragit® S 12,5 (entsprechend 98 g Eudragit® S Trockensubstanz), 100 g Triethylcitrat und 58,5 g mikrofeinem Talkum, in 760 g 2-Propanol und 90 g Wasser besprüht. Die Auswaage an Pellets betrug 2960 g. Das entspricht einer Ausbeute von 100 % der Theorie, bezogen auf lösungsmittelfreie Pellets.

15 Vor der Abfüllung werden 2900 g der so erhaltenen Pellets unter Zugabe von 15 g Talk gemischt und anschließend gesiebt. Die Korngrößenfraktion 0,7 mm bis 1,25 mm (2650 g, entsprechend 91 % der Theorie) weist einen nach Beispiel 5 bestimmten Gehalt von 19,0 % an Propiverinhydrochlorid auf. Der Gehalt an Zitronensäure wurde mit Hilfe der in Beispiel 6 beschriebenen Titration zu 53 % bestimmt.

20 Aus den experimentell bestimmten Gehalten ergibt sich ein molares Wirkstoff-Zitronensäure-Verhältnis von 1 : 5,8.  
Die Freisetzung von Propiverinhydrochlorid aus den oben beschriebenen Pellets wurde mit Hilfe der in Beispiel 5 dargestellten Methode ermittelt. Die Ergebnisse sind in der dort aufgeführten Tabelle wiedergegeben.

### Beispiel 8

25 **Pelletformulierung mit Propiverinhydrochlorid – molares Wirkstoff-Zitronensäure-Verhältnis 1 : 12**

30 In gleicher Art und Weise, wie bereits in Beispiel 1 beschrieben, werden bei gleicher Ansatzgröße 4019 g (entsprechend 97,4 % der Theorie, bezogen auf die getrocknete Substanz) sphärische Zitronensäurekerne erhalten.

35 3750 g der so erhaltenen Kerne werden in gleicher Art und Weise, wie bereits in Beispiel 1 beschrieben, mit einer isopropanolisch-wäßrigen Suspension, bestehend aus 600 g Eudragit® S 12,5 (entsprechend 75 g

Eudragit® S), 600 g Eudragit® L 12,5 (entsprechend 75 g Eudragit® L), 20 g Triethylcitrat, 100 g Talk, 1500 g 2-Propanol und 300 g Wasser, retardiert. Die Ausbeute betrug 4000 g, das entspricht 99,5 % der Theorie, bezogen auf lösungsmittelfreies Material.

5           3500 g der so erhaltenen retardierten Zitronensäuresphäroide werden mittels 2-Stoffdüsen in der Wirbelschicht bei 45 °C Zulufttemperatur mit einer isopropanolisch-wäßrigen Suspension von 575 g Propiverinhydrochlorid, 250 g Polyvinylpyrrolidon (Kollidon® K25), 45 g Citronensäure, 175 g Talk, 45 g Magnesiumstearat, 1860 g 2-Propanol und 350 g Wasser besprüht. Als  
10          Ausbeute wurden 4490 g Wirkstoffpellets (entsprechen 97,8 %, bezogen auf lösungsmittelfreies Material) erhalten.

15          3500 g der so erhaltenen Wirkstoffpellets werden unter identischen technologischen Bedingungen mit einer isopropanolisch-wäßrigen Suspension, bestehend aus 720 g Eudragit® RS 12,5 (entsprechend 90 g Eudragit® RS Trockensubstanz), 365 g Eudragit® RL 12,5 (entsprechend 45 g Eudragit® RL Trockensubstanz), 720 g Eudragit® S 12,5 (entsprechend 90 g Eudragit® S Trockensubstanz), 24 g Triethylcitrat und 144 g mikrofeinem Talk in 1700 g 2-Propanol und 264 g Wasser (demineralisiert) besprüht. Die Auswaage betrug 3894 g der retardierten Wirkstoffpellets. Das entspricht einer Ausbeute von 100 % der Theorie, bezogen auf die getrocknete Substanz.  
20

25          3100 g der so erhaltenen retardierten Wirkstoffpellets werden anschließend in gleicher Art und Weise mit einer Suspension von 865 g Eudragit® S 12,5 (108 g Eudragit® S Trockensubstanz), 110 g Triethylcitrat, 65 g Talk in 840 g 2-Propanol und 100 g Wasser besprüht. Es wurden 3380 g der zweifach lackierten Wirkstoffpellets (99,9 % der Theorie, bezogen auf lösungsmittelfreies Material) erhalten.

30          Vor der Abfüllung in Hartgelatinekapseln werden 3000 g der so erhaltenen Pellets unter Zugabe von 15 g Talk gemischt und anschließend gesiebt. Die Korngrößenfraktion von 0,7 mm bis 1,25 mm (2750 g, entsprechend 91,7 % der Theorie) weist einen nach Beispiel 6 bestimmten Gehalt von 9,8 % an Propiverinhydrochlorid auf. Der Gehalt an Zitronensäure wurde mit Hilfe der in Beispiel 6 beschriebenen Titration zu 55,2 % bestimmt. Daraus ergibt sich ein molares Wirkstoff-Zitronensäure-Verhältnis von 1 : 11,8.

Die Freisetzung von Propiverinhydrochlorid aus den oben beschriebenen Pellets wurde mit Hilfe der in Beispiel 5 dargestellten Methode bestimmt. Die Ergebnisse sind in der aufgeführten Tabelle dargestellt und zeigen, dass die Wirkstofffreisetzung ähnlich wie im Beispiel 3.1 in der ersten und zweiten Stunde stark reduziert ist. Im weiteren Verlauf macht sich jedoch die erhöhte Menge an Zitronensäure bemerkbar, die zu einem höheren osmotischen Druck und damit zu einer zu schnellen Wirkstofffreisetzung führt.

5

**Beispiel 9**

10

**Pelletformulierung mit Propiverinhydrochlorid – Eudragit-Verhältnis****RS/RL/S 1,5:1:2,5**

15

In gleicher Art und Weise, wie bereits in Beispiel 1 beschrieben, werden bei gleicher Ansatzgröße 4000 g (entsprechend 97,0 % der Theorie, bezogen auf lösungsmittelfreies Material) sphärische Zitronensäurekerne erhalten.

20

Zur Retardierung werden 3750 g der so erhaltenen Starterkerne in gleicher Art und Weise mit einer Suspension der gleichen quantitativen Zusammensetzung, wie bereits in Beispiel 1 beschrieben, besprüht. Die Auswaage an retardierten Zitronensäurekernen betrug 3980 g, das entspricht einer Ausbeute von 99,0 %, bezogen auf lösungsmittelfreies Material.

25

3500 g der so erhaltenen retardierten Zitronensäuresphäroide werden mittels 2-Stoffdüsen in der Wirbelschicht bei 45 °C Zulufttemperatur mit einer isopropanolisch-wäßrigen Suspension von 1100 g Propiverinhydrochlorid, 250 g Polyvinylpyrrolidon (Kollidon® K25), 45 g Zitronensäure, 175 g Talk, 45 g Magnesiumstearat, 1860 g 2-Propanol und 350 g Wasser besprüht. Als Ausbeute wurden 4990 g Wirkstoffpellets (entsprechen 97,5 %, bezogen auf lösungsmittelfreies Material) erhalten.

30

4000 g der so erhaltenen Wirkstoffpellets werden unter identischen technologischen Bedingungen mit einer isopropanolisch-wäßrigen Suspension, bestehend aus 615 g Eudragit® RS 12,5 (entsprechend 77 g Eudragit® RS Trockensubstanz), 410 g Eudragit® RL 12,5 (entsprechend 51 g Eudragit® RL Trockensubstanz), 1025 g Eudragit® S 12,5 (entsprechend 128 g Eudragit® S

Trockensubstanz), 27 g Triethylcitrat und 165 g mikrofeinem Talk in 1950 g 2-Propanol und 300 g Wasser (demineralisiert) besprüht. Die Auswaage betrug 4440 g der retardierten Wirkstoffpellets. Das entspricht einer Ausbeute von 99,8 % der Theorie, bezogen auf die getrocknete Substanz.

5 3100 g der so erhaltenen retardierten Wirkstoffpellets werden in gleicher Art und Weise und mit der gleichen Suspension, wie bereits in Beispiel 8 beschrieben, besprüht. Auf die Weise wurden 3100 g der lackierten Wirkstoffpellets (91,6 % Ausbeute der Theorie, bezogen auf lösungsmittelfreies Material) erhalten.

10 Vor der Abfüllung in Hartgelatinekapseln werden 2500 g der so erhaltenen lackierten Wirkstoffpellets unter Zugabe von 15 g mikrofeinem Talk gesiebt. Die Korngrößenfraktion von 0,7 mm bis 1,25 mm (2450 g, entsprechend 98,0 % der Theorie) weist einen nach Beispiel 6 bestimmten Gehalt von 18,5 % an Propiverinhydrochlorid auf. Der Gehalt an Zitronensäure wurde mit Hilfe der in Beispiel 6 beschriebenen Titration zu 49 % bestimmt. Somit ergibt sich hiermit das im üblichen Rahmen liegende molekulare Verhältnis von Propiverin zu Zitronensäure von 1 : 5,6.

15

20 Die Freisetzung von Propiverinhydrochlorid aus den oben beschriebenen lackierten Pellets wurde mittels der im Beispiel 5 beschriebenen Methode bestimmt. Die Ergebnisse der Freisetzung sind ebenfalls dort wiedergegeben.

### **Beispiel 10**

#### **Sphäroidtablettenformulierung mit Propiverinhydrochlorid**

25 Zur Herstellung einer Tablette aus magensaftresistenten Sphäroidteilchen wurden in einem Rhönradmischer 1,25 kg Propiverinhydrochlorid (Korngröße kleiner als 0,25 mm), 2,97 kg Citronensäure (Korngröße kleiner als 0,25 mm ), 0,80 kg Polyvinylpyrrolidon ( Kollidon® K 25 ), 1,44 kg Lactose (Tablettose®) 5 min gemischt. Zur Zerteilung von Agglomeraten wurde die Mischung über ein Lochsieb mit einem Lochdurchmesser von 0,81 mm gegeben und nochmals 30 5 min gemischt. Anschließend wurde zu dieser Mischung über ein Sieb mit der Maschenweite von 0,5 mm 0,05 kg Magnesiumstearat zugesetzt und nochmals

2 min die gesamte Masse gemischt. Die Mischung hat ein molares Verhältnis von Propiverinhydrochlorid zu Zitronensäure von 1:5.

Die so erhaltene Mischung wurde kompaktiert und anschließend die erhaltenen Teile gebrochen. Die Fraktion 0,6-1,2mm wurde abgesiebt. Der entstandene Feinanteil wurde wiederholt kompaktiert, gebrochen und gesiebt, bis die gesamte Menge in Granulatteilchen der angegebenen Größe vorlag. Die Ausbeute betrug 5,28 kg, entsprechend 81,1 % der Theorie.

3,5 kg der erhaltenen Granulatteilchen wurden in der Wirbelschicht mit einer wäßrigen Suspension von 967 g Eudragit® NE 30 D (entsprechend 290 g Trockenmasse), 467 g Eudragit® L 30D (entsprechend 140 g Trockenmasse), 100 g Talkum und 3300 g Wasser mit einer 2-Stoffdüse bei einer Zulufttemperatur von 50°C besprüht und anschließend bei einer Zulufttemperatur von 40°C und verringelter Luftmenge nachgetrocknet. Die Ausbeute betrug 3,985 kg, entsprechend 93,8 % der Theorie, bezogen auf lösungsmittelfreies Material.

3,0 kg der so erhaltenen retardierten Teilchen wurden in einem Rhönradmischer mit 5,0 kg mikrokristalliner Cellulose ( Typ 101 ), 0,52 kg Polyvinylpyrrolidon ( Kollidon® K 25 ) und 1,0 kg Crospovidon XL 20 min gemischt. Anschließend wurde der Mischung 0,1 kg Magnesiumstearat über ein Sieb mit der Maschenweite 0,50 mm zugesetzt und nochmals 5 min gemischt.

Die so erhaltene Preßmischung wurde auf einer Rundläuferpresse mit einem oblongen Stempelwerkzeug ( Länge 19 mm, Breite 8,5 mm, Radius der Wölbung 8 mm) zu Tabletten mit einer Masse 865 mg und einer Bruchfestigkeit von 100-140 N verpreßt.

Mittels der im Beispiel 6 beschriebenen Methoden wurde ein Gehalt am Propiverinhydrochlorid von 5,2 % und an Zitronensäure von 11,8 % bestimmt. Daraus ergibt sich ein molares Verhältnis von Wirkstoff zu Zitronensäure von 1 : 4,8. Auch dieser Unterschied ist durch Abrieb- und Sprühverluste innerhalb der verschiedenen Technologieschritte zu erklären.

Die Freisetzung von Propiverinhydrochlorid aus den oben beschriebenen Tabletten wurde mit Hilfe der im Beispiel 5 beschriebenen Methode bestimmt. Die gefundenen Werte sind in der dort angegebenen Tabelle dokumentiert.

**Beispiel 11****Gelmatrixtablettenformulierung mit Propiverinhydrochlorid und Weinsäure**

5

Zur Herstellung einer magensaftresistenten Gelmatrixtablette mit Propiverinhydrochlorid und Weinsäure werden 132,5 g Weinsäure mit einer Korngröße von 100 % kleiner als 250 µm, 112,5 g Propiverinhydrochlorid, 187,5 g Hypromellose (Methocel® K100) und 62,5 g mikrokristalline Cellulose 10 min im Rhönradmischer gemischt, über ein Lochsieb mit einem Lochdurchmesser von 0,81 mm gegeben und erneut 10 min gemischt. Ein Teil der Vermischung wird mit 5,0 g Magnesiumstearat angerieben und die resultierende Verreibung über ein Sieb mit 500 µm Maschenweite zur restlichen Vormischung gegeben. Anschließend wird erneut 2 min gemischt.

10

15

Die so erhaltene Preßmischung wird auf einer Rundläuferpresse mit 8 mm-Werkzeug (Radius der Wölbung 9 mm) zu Tablettenkernen mit einer Bruchfestigkeit von 50 N – 70 N und einem Abrieb von kleiner als 0,5 % verpreßt.

20

350 g der so erhaltenen Tablettenkerne werden in der Wirbelschicht mit Hilfe von 2-Stoffdüsen mit einer Suspension von 48 g Eudragit® L 12,5 (6,0 g Eudragit® L Trockensubstanz), 60 mg Magnesiumstearat, 600 mg Talkum und 600 mg Triethylcitrat in 40 g 2-Propanol besprührt.

Es wurden 355 g der magensaftresistenten Gelmatrixtabletten erhalten, was einer Ausbeute von 99,4 % entspricht.

25

Der Gehalt an Propiverinhydrochlorid wurde mit Hilfe der in Beispiel 6 beschriebenen Methode zu 22,3 % bestimmt. Daraus ergibt sich ein molares Wirkstoff-Weinsäure-Verhältnis von 1 : 3,2. Die Freisetzung von Propiverinhydrochlorid aus den oben beschriebenen Matrixtabletten wurde mit Hilfe der in Beispiel 5 beschriebenen Methode bestimmt und ist in der dortigen Tabelle wiedergegeben.

30

**Beispiel 12****Gelmatrixtablettenformulierung mit Propiverinhydrochlorid und Adipinsäure**

- 5 Zur Herstellung einer magensaftresistenten Gelmatrixtablette mit Propiverinhydrochlorid und Adipinsäure werden 132,5 g Adipinsäure mit einer Korngröße von 100 % kleiner als 250 µm, 112,5 g Propiverinhydrochlorid, 187,5 g Hypromellose (Methocel® K100) und 62,5 g mikrokristalline Cellulose 10 min im Rhönradmischer gemischt, über ein Lochsieb mit einem
- 10 Lochdurchmesser von 0,81 mm gegeben und erneut 10 min gemischt. Ein Teil der Vermischung wird mit 5,0 g Magnesiumstearat angerieben und die resultierende Verreibung über ein Sieb mit 500 µm Maschenweite zur restlichen Vormischung gegeben. Anschließend wird erneut 2 min gemischt.
- 15 Die so erhaltene Preßmischung wird auf einer Rundläuferpresse mit 8 mm-Werkzeug (Radius der Wölbung 9 mm) zu Tablettenkernen mit einer Bruchfestigkeit von 50 N – 70 N und einem Abrieb von kleiner als 0,5 % verpreßt.
- 20 350 g der so erhaltenen Tablettenkerne werden in der Wirbelschicht mit Hilfe von 2-Stoffdüsen mit einer Suspension von 48 g Eudragit® L 12,5 (6,0 g Eudragit® L Trockensubstanz), 60 mg Magnesiumstearat, 600 mg Talkum und 600 mg Triethylcitrat in 40 g 2-Propanol besprührt.
- 25 Es wurden 356 g der magensaftresistenten Gelmatrixtabletten erhalten, was einer Ausbeute von 99,6 % entspricht.
- Der Gehalt an Propiverinhydrochlorid wurde mit Hilfe der in Beispiel 6 beschriebenen Methode zu 22,7 % bestimmt. Das molare Wirkstoff-Adipinsäure-Verhältnis beträgt ebenfalls 1 : 3,2. Die Freisetzung von Propiverinhydrochlorid aus den oben beschriebenen Matrixtabletten wurde mit Hilfe der im Beispiel 5 beschriebenen Methode bestimmt und ist in der dortigen Tabelle wiedergegeben.

**Beispiel 13****Gelmatrixtablettenformulierung mit Propiverinhydrochlorid ohne Säurezusatz**

- 5 Zur Herstellung einer modifizierten Gelmatrixtablette ohne saure Substanzen mit Propiverinhydrochlorid werden 45 g Propiverinhydrochlorid mit einer Korngröße kleiner 0,25 mm, 247 g mikrokristalliner Cellulose (Typ 101) und 67 g Hypromellose (Methocel® K 100) im Rhönradmischer 10 min gemischt, über ein Lochsieb mit einem Lochdurchmesser von 0,25 mm gegeben und erneut 10 min gemischt. Ein Teil der Vermischung wird mit 3,6 g Magnesiumstearat angerieben und die resultierende Verreibung über ein Sieb mit der Maschenweite von 0,25 mm zur restlichen Vormischung gegeben. Anschließend wird erneut 2 min im Rhönradmischer gemischt.
- 10 Die so erhaltene Mischung wird auf einer Rundlauftablettenpresse mit 8 mm-bikonvexen Werkzeug (Radius der Wölbung 9 mm) und einer Bruchkerbe im Oberstempel zu Tablettenkernen mit einer Bruchfestigkeit von 100 - 150 N, einer mittleren Masse von 244 mg und einem Abrieb kleiner 0,5 % verpreßt.
- 15 20 300 g der so erhaltenen Tablettenkerne werden in der Wirbelschicht mit Hilfe von 2-Stoffdüsen mit einer Suspension von 40 g Eudragit® L 12,5 (entsprechend 5,0 g Eudragit® L Trockensubstanz), 0,05 g Magnesiumstearat, 0,5 g Talkum und 0,5 g Triethylcitrat in 60 g 2-Propanol besprührt.
- 25 Es wurden 304 g der besprühten Gelmatrixtabletten erhalten, was einer Ausbeute von 99 % entspricht.
- 30 Der Gehalt an Propiverinhydrochlorid wurde mit Hilfe der im Beispiel 6 beschriebenen Methode zu 12,2 % bestimmt. Daraus ergibt sich ein Gehalt von 30,3 mg Propiverinhydrochlorid pro Tablette. Deshalb wurden als Referenzsubstanz in der Freisetzungsbestimmung, durchgeführt nach Ausführungsbeispiel 5, anstatt 45 mg nur 30 mg Propiverinhydrochlorid verwendet. Die Gehaltskorrektur wurde bei der Freisetzungsberechnung berücksichtigt. Alle anderen Freisetzungsparameter blieben unverändert. Die gefundenen Freisetzungswerte sind in der Tabelle des Beispiels 5 als Mittelwerte einer Sechsachbestimmung enthalten.

**Beispiel 14****Vergleichende Bioverfügbarkeitsstudie der Pelletformulierungen der Beispiele 1, 2 und 3.1**

- 5 In einer klinischen Studie wurden die Bioverfügbarkeit und die Pharmakokinetik der Pelletformulierungen der Beispiele 1, 2 und 3.1 verglichen.
- Dazu erhielten 6 Probanden die Pelletformulierungen à 45 mg Propiverinhydrochlorid im Cross-over-Design jeweils als Einzelgabe. Die
- 10 Blutspiegel wurden zu 25 Zeitpunkten in Abständen von 20 min - 12 Stunden über insgesamt 48 Stunden verfolgt. Propiverin und dessen Hauptmetabolit Propiverin-N-Oxid wurden mittels einer validierten HPLC-Methode im Serum bestimmt. Hierzu wurden 0,5 ml der tiefgefrorenen Serum- bzw.
- Kontrollproben nach dem Auftauen mit 0,5 ml Phosphorsäure (4 %) versetzt
- 15 und danach mittels Festphasen (Nexus cartridges, 1 ml, 30 mg) extrahiert. Die Eluate wurden zur Trockne eingedampft und in 100 µl mobiler Phase aufgenommen.
- Die Chromatographie wurde mit einer handelsüblichen Anlage, bestehend aus Pumpe, Autosampler, Säulenofen und Diodenarray-Detektor bei
- 20 einer Flußrate von 1,2 ml/min, einer Säulentemperatur von 40 °C und einer Detektionswellenlänge von 202 nm durchgeführt, wobei die Laufzeit ca. 5 Minuten und die Menge an Proben- bzw. Referenzlösung (gleichbehandelte Leerserumprobe unter Zusatz von Propiverinhydrochlorid und Propiverin-N-Oxid) 20 µl betrug. Als stationäre Phase wurde ein Reversed-Phase-Material
- 25 (Vorsäule: LiChrocart 10 x 2 mm, LiChrospher 60, RP-select B, 5 µm (Merck); Trennsäule: LiChrospher 60 – 5, select B, 125 x 2mm (Macherey-Nagel)) und als mobile Phase ein Gemisch von 70 Volumenanteilen Acetonitril und 30 Volumenanteilen Phosphatpuffer pH 7,3 (2 mM Kaliumdihydrogenphosphat und Dinatriumhydrogenphosphat) verwendet. Die Datenerfassung und –
- 30 auswertung erfolgte mittels Chromeleon Chromatography Data System. Unter diesen Analytik-Bedingungen betrug die Wiederfindung für Propiverin 99 % und für das Propiverin-N-Oxid 95 %. Bei wiederholter Messung (n = 5) von gespikten Serumproben (10 ng/ml Propiverin bzw. 20 ng/ml N-Oxid)

betrug der Variationskoeffizient der gemessenen Konzentrationen einheitlich 6 %.

Mit den gemessenen Konzentrationen wurden Konzentrations-Zeit-Kurven (Blutspiegel) über einen Zeitraum von 48 Stunden erstellt und die Fläche unter diesen Kurven berechnet (Area Under the Curve = AUC). Dieser Parameter ist ein Maß für die über die Zeit im Blutkreislauf verfügbare Menge an Propiverin bzw. Propiverin-N-oxid (Bioverfügbarkeit).

Die mittels dieser Bioverfügbarkeitsstudie erhaltenen AUC-Werte für Propiverin (siehe Tabelle) belegen, dass eine Retardierung der Arzneistoff-Freisetzung (Beispiele 2 und 3.1) nicht zu einer Verminderung der Bioverfügbarkeit im Vergleich zu einer sofort-freisetzenden Pelletformulierung (Beispiel 1) führt. Somit ist gezeigt, dass bei Gabe von Propiverin in Form der erfindungsgemäßen Retardformulierungen die Verfügbarkeit von Propiverin auch aus tieferen Darmabschnitten erhalten bleibt. Das heißt, bei Freisetzung des Propiverins in tieferen Darmabschnitten tritt die überlicherweise für basische Arzneistoffe zu beobachtende und aufgrund der bekannten physikochemischen Eigenschaften von Propiverin zu erwartende Verminderung der Bioverfügbarkeit nicht auf.

Entgegen der Vermutung, dass dafür eine in tiefen Darmabschnitten unveränderte Propiverin-Resorption ursächlich sein könnte, wurde als Ursache überraschend die verminderte Umwandlung zum Propiverin-N-Oxid (Metabolit) gefunden. Die Menge (AUC) des gebildeten Propiverin-N-Oxids bzw. das Verhältnis Metabolit/Muttersubstanz nimmt mit zunehmender Retardierung ab (siehe Tabelle). Somit kommt es bei Gabe von retardierten oralen Darreichungsformen von Propiverin oder seiner pharmazeutisch annehmbarer Salze bei gleicher Bioverfügbarkeit der Wirksubstanz Propiverin zu einer verminderten systemischen Belastung des Organismus mit dem unerwünschten Metabolisierungsprodukt Propiverin-N-Oxid.

Als klinisch vorteilhaft für eine individuell sichere Dosierung ist die überraschend gefundene Tatsache anzusehen, dass die interindividuelle Variabilität der verfügbaren Propiverinmenge (AUC), ausgedrückt als Variationskoeffizient (VK), mit der Retardierung sehr deutlich abnimmt (siehe Tabelle). Von 62 % für die sofort-freisetzende Pelletformulierung des Beispiels

1 erfolgt eine Verminderung auf 27 % für die am stärksten retardierte  
Formulierung des Beispiels 3.1.

In den Abbildungen 1 und 2 sind die Konzentrations-Zeit-Verläufe  
(Blutspiegel) von Propiverin bzw. Propiverin-N-Oxid nach Gabe der  
5 Pelletformulierungen der Beispiele 1, 2 und 3.1 als Mittelwertskurven der 6  
untersuchten Probanden dargestellt. Zum Vergleich ist der Blutspiegel nach  
Gabe von 3 Dragees (à 15 mg Propiverinhydrochlorid) des Handelspräparates  
Mictonorm® (Mittelwertskurve von 34 Probanden) ebenfalls dargestellt.  
Danach kann die Pelletformulierung des Beispiels 1 als Referenz für das  
10 Handelspräparat gelten.

Die Blutspiegel der Abbildungen 1 und 2 zeigen, dass die Retardierung  
zu einer drastischen Abnahme der Geschwindigkeit des  
Konzentrationsanstieges von Propiverin und Propiverin-N-Oxid führt.  
Zusätzlich ist die Höhe des Konzentrationsmaximums vermindert (Beispiel 1  
15 versus Beispiel 2). Bei starker Retardierung, wie der des Beispiels 3.1, ist ein  
diskretes Konzentrationsmaximum vorteilhafterweise nicht mehr zu  
beobachten, d. h., es entsteht ein abgeflachter Blutspiegel mit relativ  
konstanten Konzentrationen über einen langen Zeitraum, ohne dass die  
Bioverfügbarkeit durch die Retardierung vermindert wird.

20 Im weiteren ist ersichtlich, dass durch die erfindungsgemäßen  
Darreichungsformen, beispielsweise die des Beispiels 3.1 sowie unter  
Beachtung der in-vitro/in-vivo-Korrelation, klinisch wirksame Blutspiegel über  
24 Stunden realisiert werden können.

Zusätzlich ist durch das Vermeiden von Konzentrationsspitzen eine  
25 Verringerung der Häufigkeit und/oder Schwere von anticholinergen  
Nebenwirkungen zu erwarten.

Die Ergebnisse zur Bioverfügbarkeitsstudie nach Gabe der  
Pelletformulierungen der Beispiele 1, 2 und 3.1 sind als Mittelwerte in  
folgender Tabelle zusammengestellt.

**Tabelle: Bioverfügbarkeit (AUC) von Propiverin und Propiverin-N-oxid**

Parameter	Pellet-formulierung Beispiel 1	Pellet-formulierung Beispiel 2	Pellet-formulierung Beispiel 3.1
Propiverin AUC <sub>0-48 h</sub> [ng·h·ml <sup>-1</sup> ] VK [%]	1667 62	1705 47	1596 27
Propiverin-N-Oxid AUC <sub>0-48 h</sub> [ng·h·ml <sup>-1</sup> ]	13076	8779	7829
AUC-Verhältnis Propiverin-N-Oxid/ Propiverin	7,8 : 1	5,15 : 1	4,9 : 1
AUC von Propiverin-N-Oxid bezogen auf Beispiel 1 [%]	100	71	63

5

**Beispiel 15****Bioäquivalenzstudie der Pelletformulierung des Beispiels 3.2 im Vergleich zum Handelspräparat Mictonorm®**

10 In einer zulassungsrelevanten, Guideline-gerechten Bioäquivalenzstudie wurde die Bioverfügbarkeit von Propiverin aus der schnell-freisetzenden Handelsform (Mictonorm®) mit der der Pelletformulierung des Beispiels 3.2 verglichen.

15 Dazu erhielten 12 männliche und 12 weibliche gesunde Probanden randomisiert im Cross-over-Design über 7 Tage entweder 3mal täglich ein Dragee Mictonorm® (à 15 mg Propiverinhydrochlorid) oder 1mal täglich die Pelletformulierung des Beispiels 3.2 (45 mg Propiverinhydrochlorid). Der Wechsel der Medikation erfolgte nach einer Auswaschphase von 14 Tagen. Am jeweils siebten Tag wurden die Steady-state-Blutspiegel zu 28 Zeitpunkten in Abständen von 30 min - 2 Stunden über insgesamt 24 Stunden verfolgt. Propiverin und dessen Hauptmetabolit Propiverin-N-Oxid wurden mittels der in Beispiel 13 beschriebenen HPLC-Methode im Serum bestimmt.

20

Mit den gemessenen Konzentrationen wurden Konzentrations-Zeit-Kurven unter den Bedingungen der wiederholten Gabe (Steady-state-Blutspiegel) über einen Zeitraum von 24 Stunden erstellt und die Fläche unter diesen Kurven berechnet (Area Under the Curve = AUC<sub>0-24 h, ss</sub>). Dieser Parameter ist ein Maß für die über 24 Stunden im Blutkreislauf verfügbare Menge an Propiverin bzw. Propiverin-N-oxid.

Die Ergebnisse (siehe Tabelle Daten zur Bioäquivalenz) bestätigen auch für Steady-state-Bedingungen die bereits in Beispiel 13 gemachte Beobachtung, wonach die Bioverfügbarkeit von Propiverin unverändert bleibt, wenn es in Form von retardierten Pelletformulierungen verabreicht wird. Es besteht Bioäquivalenz zwischen dem Handelspräparat (3 x 15 mg) und der Pelletformulierung des Beispiels 3.2 (1 x 45 mg). Auch die über 24 Stunden gemittelten Serumkonzentrationen sind gleich (siehe C<sub>average</sub> in der Tabelle).

Darüberhinaus bestätigt sich der aus Beispiel 13 erwartete Vorteil einer verminderten interindividuellen Variabilität der Bioverfügbarkeit von Propiverin bei Gabe der Pelletformulierung im Vergleich zum Handelspräparat. Der Variationskoeffizient für die Propiverin-AUC beträgt für die Pelletformulierung lediglich 15 % (Handelspräparat: 31 %). Damit ist klinisch eine individualisierte Dosierung möglich.

Bei allen 24 Probanden kommt es im intraindividuellen Vergleich zu einer Abnahme der AUC des Propiverin-N-Oxides bei Gabe der Pelletformulierung im Vergleich zum Handelspräparat. Damit ergibt sich ein signifikant kleinerer Mittelwert der AUC nach Gabe der Pelletformulierung im Vergleich zu der des Handelspräparates. Auch die über 24 Stunden gemittelte Serumkonzentration ist bei Gabe der Pelletformulierung signifikant niedriger (siehe C<sub>average</sub> in der Tabelle). Damit ist die in Beispiel 13 beschriebene Verminderung der Belastung mit dem klinisch nicht erforderlichen Umwandlungsprodukt Propiverin-N-Oxid für die Bedingungen der wiederholten Gabe (steady state) bestätigt.

Die unveränderten Propiverin-Werte für AUC und C<sub>average</sub> bei Gabe der Pelletformulierung beweisen auch, dass es durch die retardierte Freisetzung nicht zu einer Akkumulation von Propiverin im Sinne eines Blutspiegelanstiegs über die Zeit kommt.

**Tabelle: Daten zur Bioäquivalenz**

Parameter	Mictonorm® 3 x 15 mg	Pelletformulierung Beispiel 3.2 1 x 45 mg
Propiverin AUC <sub>0-24 h, ss</sub> [ng·h·ml <sup>-1</sup> ] VK [%]	1677 31	1711 15
Propiverin-N-Oxid AUC <sub>0-24 h, ss</sub> [ng·h·ml <sup>-1</sup> ]	11080	9316*
AUC-Verhältnis Propiverin-N-Oxid/ Propiverin	6.6 : 1	5.4 : 1
AUC <sub>0-24 h, ss</sub> von Propiverin-N-Oxid bezogen auf Mictonorm® [%]	100	84*
Propiverin C <sub>average</sub> [ng/ml]	69.8	71.3
Propiverin-N-Oxid C <sub>average</sub> [ng/ml]	462	388*

\* signifikant kleinerer Wert als bei Gabe des Handelspräparates Mictonorm

5 Neben den Daten zur Bioverfügbarkeit und Pharmakokinetik wurden in dieser Studie auch die Nebenwirkungen erfaßt. In der nachfolgenden Tabelle ist die Häufigkeit der Nebenwirkungen aufgeführt, für die ein Zusammenhang mit der Gabe von Propiverin durch einen Arzt als "sicher", "wahrscheinlich" oder zumindest als "möglich" eingestuft wurde. Unter der Pelletformulierung ist die Häufigkeit von für Propiverin typischen anticholinergen Nebenwirkungen um fast die Hälfte (Akkomodationsstörungen und gesteigerte Lichtempfindlichkeit) bzw. um ein Viertel (Mundtrockenheit) vermindert. Die Gesamthäufigkeit aller berichteten Nebenwirkungen ist um etwa ein Drittel vermindert.

10

**Tabelle: Nebenwirkungen**

<b>Art der Nebenwirkung (NW)</b>	<b>Mictonorm® 3 x 15 mg</b>	<b>Pelletformulierung Beispiel 3.2 1 x 45 mg</b>
für Propiverin typische anticholinerge NW:		
a) Akkomodationsstörungen/gesteigerte Lichtempfindlichkeit	19	10 (53 %)
b) Mundtrockenheit	20	15 (75 %)
Summe anderer NW	12	8 (66 %)
Summe aller NW	51	33 (65 %)

**Beispiel 16****In vitro-/in vivo-Korrelation**

Zur Simulation der Freisetzungsvorgänge von Wirkstoffen aus verschiedenen Darreichungsformen wird das in vitro-Freisetzungsverhalten der Darreichungsformen mit den in vivo-Daten korreliert. Kann eine Korrelation von den in vivo- und in vitro-Daten gezeigt werden, ist eine Vorhersage des in vivo-Freisetzungsverhaltens anderer Darreichungsformen aufgrund ihres in vitro-Freisetzungsverhaltens möglich.

Als erste Voraussetzung für eine in vivo-/in vitro-Korrelation muß gezeigt werden, dass der in vitro-Freisetzungsmechanismus für die betrachteten Arzneiformen identisch ist. Dies wird durch die Homomorphie (Formgleichheit) der entsprechenden Freisetzungsprofile gezeigt.

Dazu wurden die nach Beispiel 5 bestimmten in vitro-Freisetzungsdaten der in Beispiel 2 und Beispiel 3.1 beschriebenen Propiverinhydrochlorid-haltigen Pelletformulierungen mit Hilfe einer Weibull-Funktion beschrieben:

$$M(t) = M_0 \left(1 - e^{-\{(\lambda \cdot (t-\tau))\}^\beta}\right)$$

$M(t)$  = Menge an freigesetztem Propiverinhydrochlorid zum Zeitpunkt t  
mit  $M_0$  = Gesamtfreisetzungsmenge Propiverinhydrochlorid [%]  
 $\lambda$  = Freisetzungskonstante [1/h]  
 $\beta$  = Steigerungsfaktor

$\tau$  = Verschiebungsfaktor der Funktion auf der Zeitachse (lag-time)  
[h]

Die Anpassung der Kurven erfolgte für alle Darreichungsformen separat  
5 und wurde mit Hilfe einer geeigneten Software, beispielsweise HOEGIP-PC-Software, nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate durchgeführt.  
Für den mathematischen Vergleich der beiden in vitro-Freisetzungskurve  
wurden die Kurven auf 100 % freigesetztes Propiverinhydrochlorid bei  
Abbruch der Experimente normiert. Anschließend wurden die Zeitwerte mit  
10 Hilfe der folgenden linearen Transformation angepasst:

$$t_{i, Bsp2, trans} = (t_{i, Bsp2} - \tau_{Bsp2}) \cdot (\lambda_{Bsp2} / \lambda_{Bsp3.1}) + \tau_{Bsp3.1}$$

bzw.

$$t_{i, Bsp3.1, trans} = (t_{i, Bsp3.1} - \tau_{Bsp3.1}) \cdot (\lambda_{Bsp3.1} / \lambda_{Bsp2}) + \tau_{Bsp2}$$

15 mit

$t_{i, Bsp2, trans}$ =	Transformierter Zeitwert, des i-ten Meßwertes zur Zeit $t_i$ der Darreichungsform nach Beispiel 2
$t_{i, Bsp2}$ =	Nicht transformierter Zeitpunkt des i-ten Meßwertes der in vivo-Freisetzung des Beispiels 2
$\tau_{Bsp2}$ =	Lag-Time der Freisetzung des Beispiels 2
$\lambda_{Bsp2}$ =	Freisetzungskontraste für die Meßwerte der Darreichungsform nach Beispiel 2

20 Analoges gilt für die Indices des Beispiels 3.1.

25 Die Ergebnisse sind in den Abbildungen 3 (Transformation von Beispiel 2 auf  
Beispiel 3.1) und 4 (Transformation von Beispiel 3.1 auf Beispiel 2) darge-  
stellt. Die Korrelationskoeffizienten für die Transformation betrugen 0,9997  
für die Abbildung von Beispiel 2 auf Beispiel 3.1 bzw. 0,99969 für die Trans-  
formation von Beispiel 3.1 auf Beispiel 2. Dieser Wert zeigt die nahezu exakte  
30 Formgleichheit der betrachteten in vitro-Freisetzungskurve. Die Voraus-  
setzung für einen Vergleich der in vivo-Daten mit den in vitro-Daten ist damit  
gegeben.

5

In einem nächsten Schritt werden die bereits in Beispiel 13 dargestellten mittleren Serumspiegel von Propiverin aus 6 Probanden nach Einmalgabe der Darreichungsformen entsprechend Beispiel 2 bzw. Beispiel 3.1 mit Hilfe der Methode der Dekonvolution zu einem kumulativen in vivo-Freisetzungsprofil addiert. Dazu werden die jeweils pro Zeiteinheit im Serum verfügbaren Wirkstoffmengen unter Berücksichtigung des metabolischen Abbaus des Wirkstoffes über die Zeit betrachtet.

10

Anschließend wurde versucht, die so erhaltenen in vitro-Freisetzungsprofile mit Hilfe der bereits oben beschriebenen linearen Transformation der Zeitachse auf die in vivo-Freisetzungsprofile abzubilden.

15

Für die in vivo- bzw. in vitro-Freisetzungsprofile der Darreichungsformen entsprechend Beispiel 2 und 3.1 sind die Ergebnisse dieser Verfahrensweise in den Abbildungen 5 und 6 dargestellt. Es ist zu erkennen, dass die dargestellten Kurven bei beiden betrachteten Darreichungsformen eine gute Übereinstimmung der Freisetzungsprofile aufweisen.

20

Somit konnte gezeigt werden, dass die in vivo-Freisetzungsprofile der Beispiele 2 und 3.1 mit Hilfe von geeigneten in vitro-Freisetzungsexperimenten bestimmt werden können. Damit lassen sich aus den erhaltenen in vitro-Freisetzungsprofilen Rückschlüsse auf das in vivo-Freisetzungsverhältnis von nicht am Menschen getesteten Darreichungsformen generieren und deren Brauchbarkeit zur Erzeugung klinisch relevanter Blutspiegel und somit ihrer Praxisrelevanz vorhersagen.

25

**Patentansprüche**

1. Pharmazeutische Zusammensetzung zur oralen Verabreichung mit verlängerter Wirkstofffreisetzung, enthaltend Propiverin und/oder eines oder mehrere seiner pharmazeutisch annehmbaren Salze, wobei die Zusammensetzung die folgende in vitro-Freisetzung, gemessen in 750 ml 0,1N Salzsäure während der ersten Stunde und nachfolgend gemessen in 750 ml USP-Puffer pH = 5,8 unter Anwendung der Ph. Eur. Drehkörbchen-Methode bei 100 U/min und 37 °C, aufweist:

5	0 - 20 %	Propiverin, freigesetzt nach	1 Stunde,
	10 - 45 %	Propiverin, freigesetzt nach	3 Stunden,
	30 - 75 %	Propiverin, freigesetzt nach	5 Stunden,
	40 - 85 %	Propiverin, freigesetzt nach	7 Stunden,
10	45 - 95 %	Propiverin, freigesetzt nach	9 Stunden,
	> 60 %	Propiverin, freigesetzt nach	12 Stunden.
2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, die vorzugsweise folgende in vitro-Freisetzung, gemessen in 750 ml 0,1N Salzsäure während der ersten Stunde und nachfolgend gemessen in 750 ml USP-Puffer pH = 5,8 unter Anwendung der Ph. Eur. Drehkörbchen-Methode bei 100 U/min und 37 °C, aufweist:

20	0 - 20 %	Propiverin, freigesetzt nach	1 Stunde,
	10 - 45 %	Propiverin, freigesetzt nach	3 Stunden,
	30 - 60 %	Propiverin, freigesetzt nach	5 Stunden,
	40 - 75 %	Propiverin, freigesetzt nach	7 Stunden,
25	50 - 80 %	Propiverin, freigesetzt nach	9 Stunden,
	60 - 90 %	Propiverin, freigesetzt nach	12 Stunden.
- 30 3. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 oder 2, in der eine Menge von 4 mg bis 60 mg Propiverin bzw. die entsprechende Äquivalentmenge eines Propiverinsalzes oder eines Gemisches davon enthalten ist.

4. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, die zusätzlich mindestens eine oder mehrere saure Substanzen mit einem  $pK_a$ -Wert von kleiner 6,65, vorzugsweise von 1,8 bis 6,5, enthält.

5
5. Zusammensetzung nach Anspruch 4, wobei das Äquivalentstoffmengenverhältnis zwischen der Gesamtmenge an einwertig saurer Substanz und Propiverin oder Propiverin-Salz oder Gemischen von diesen 2 : 1 bis 20 : 1, vorzugsweise 3 : 1 bis 10 : 1 beträgt.

10
6. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 4 oder 5, die als saure Substanz organische Genußsäuren, wie Zitronensäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Ascorbinsäure, Fumarsäure, Adipinsäure oder pharmazeutisch annehmbare Salze mehrbasischer Säuren, wie Natrium- oder Kaliumhydrogencitrat, Dinatrium- oder Dikaliumhydrogencitrat, Natrium- oder Kaliumhydrogentartrat, oder ein Gemisch dieser Säuren und/oder Salze enthält.

15
7. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, die mindestens einen retardierenden Stoff, wie Polymere und Copolymeren von Acryl- und/oder Methacrylsäurederivaten, wie Eudragit® L, Eudragit® S, Eudragit® RL, Eudragit® RS, Eudragit® E oder Eudragit® NE 30D, Vinylpyrrolidonen, Vinylacetaten, wie Celluloseether, Celluloseester, Polysaccharide, Alginat, Xanthane, Polyvinylalkohole, Celluloseacetatphthalate, Fette, Wachse, Eiweiße oder Schellack enthält.

20
8. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 7 in Form einer Multiple-Unit Formulierung, enthaltend Pellets, Granulat- oder Kompaktteilchen, wobei diese Teilchen aus einem gegebenenfalls retardierten, säurehaltigen Kern bestehen, der mit Propiverin oder Propiverin-Salz und gegebenenfalls mit weiteren Säureanteilen und Hilfsstoffen beschichtet ist und dieser wirkstoffhaltige Kern im weiteren mit einer Retardschicht aus generell magensaft- und darmsaftunlöslichen Polymeren bzw. aus einer Kombination von magen- und darmsaftunlöslichen Polymeren mit magensaftunlöslichen aber darmsaft-

25
- 30

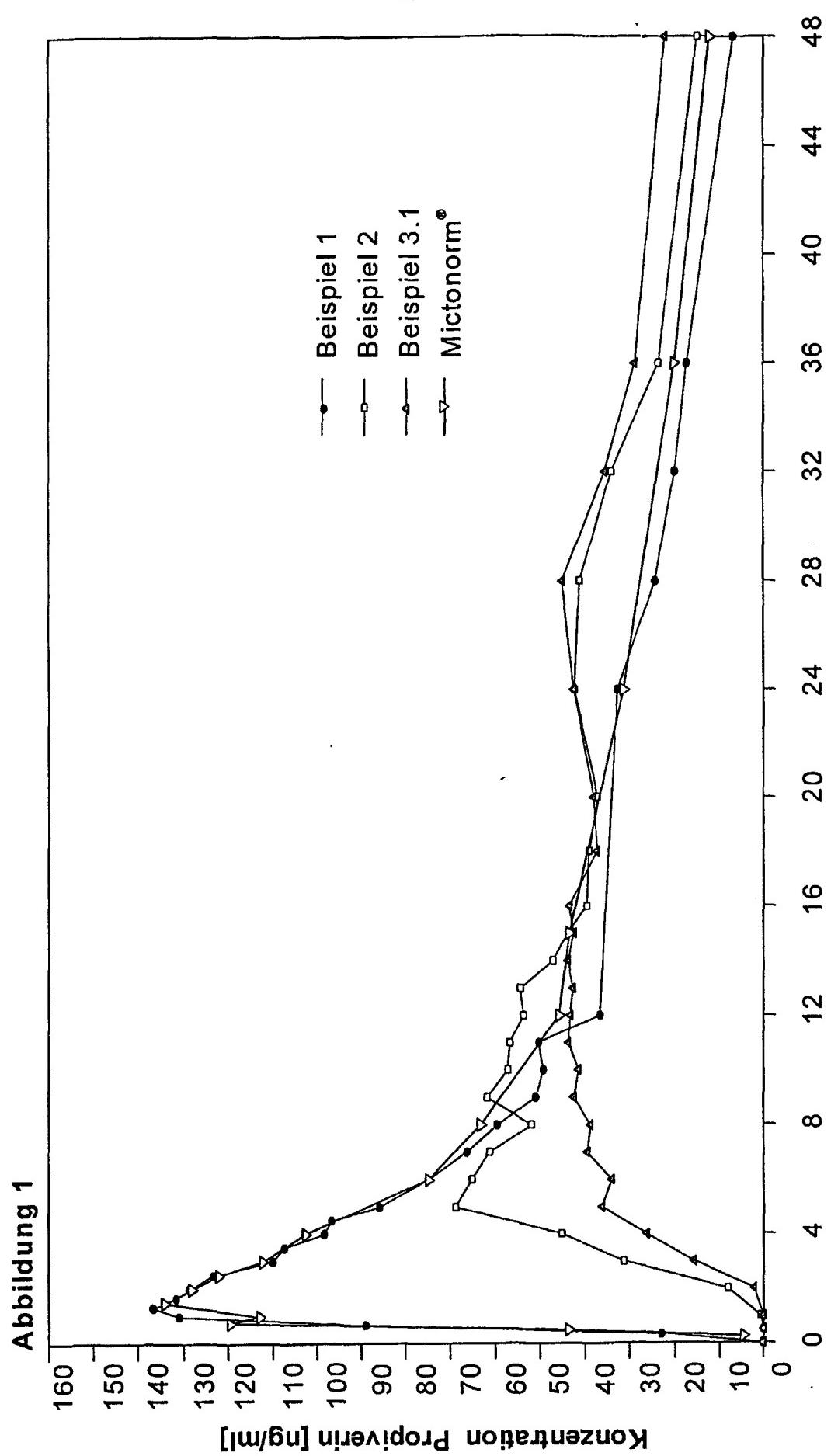
löslichen Polymeren umgeben ist und die Zusammensetzung letztendlich in Kapseln oder Sachets abgefüllt oder als Bestandteil einer Trinksuspension verwendet wird.

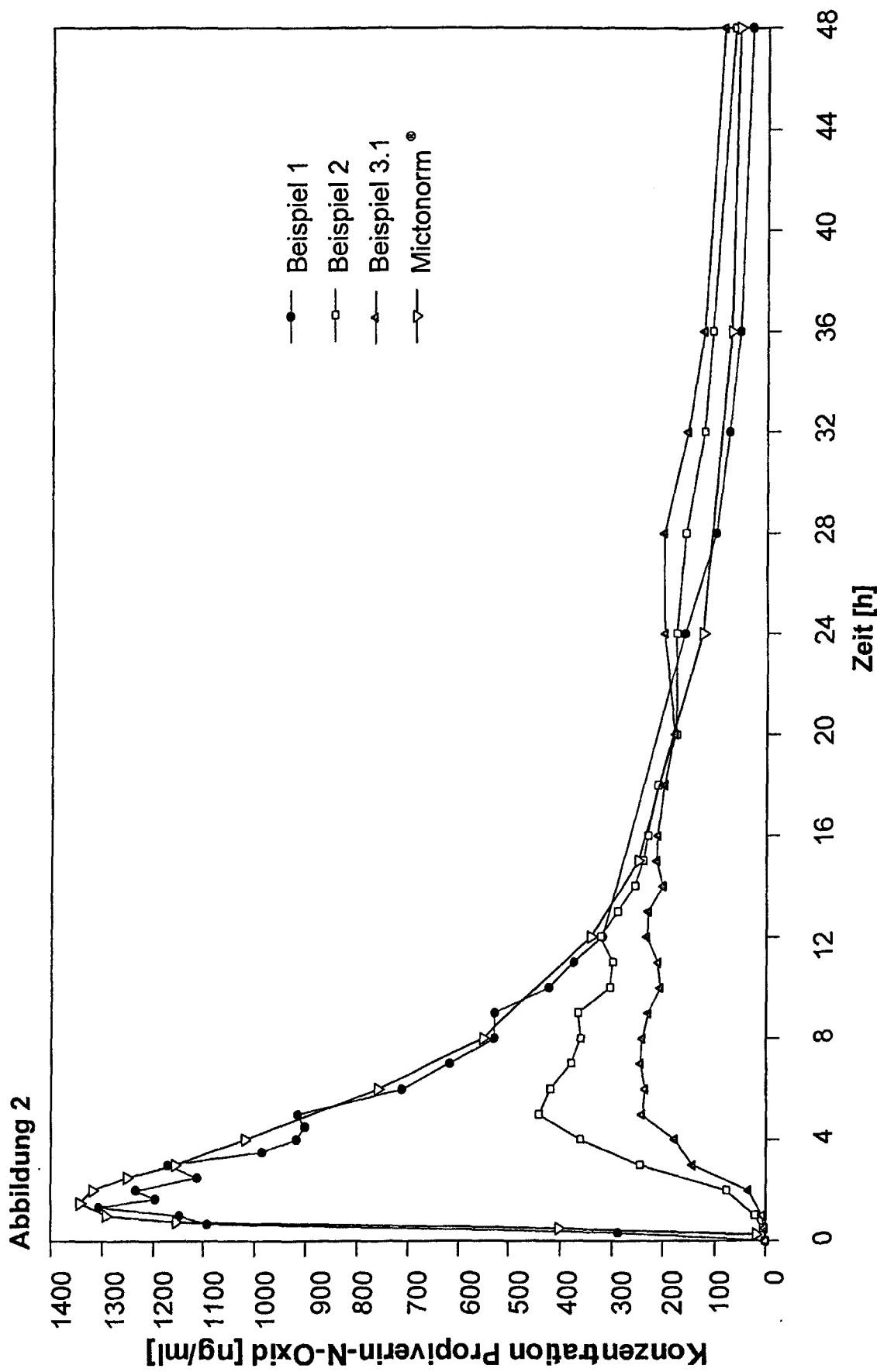
- 5     9. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 7 in Form einer Multiple-Unit-Formulierung, umfassend Sphäroidtablettenformulierungen, die aus zu Tabletten verpreßten, generell mit magensaftunlöslichem, jedoch darmesaftunlöslichem und/oder darmesaftlöslichem Material überzogenen Granulatteilchen besteht, die wiederum aus einem kompaktierten Gemisch von Propiverin oder Propiverin-Salz, saurer Substanz, Sphäronisierungsmitteln, wie Lactose, mikrokristalliner Cellulose, Hydroxypropylcellulose, Gleitmitteln und Tablettierungsmitteln, wie Polyvinylpyrrolidon, Crosspovidon usw. bestehen, wobei die Tabletten zusätzlich noch mit retardierenden Materialien überzogen sein können.

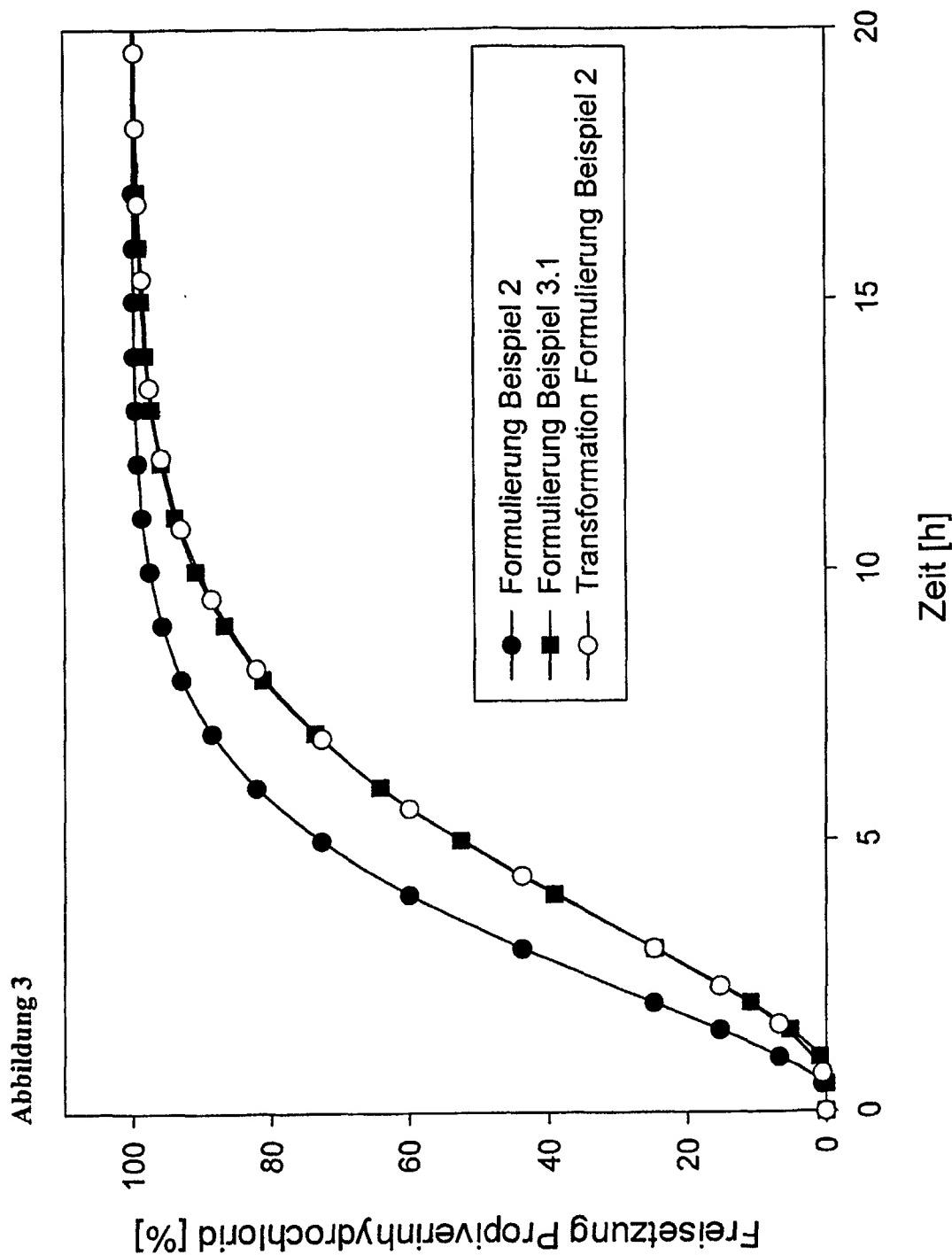
15

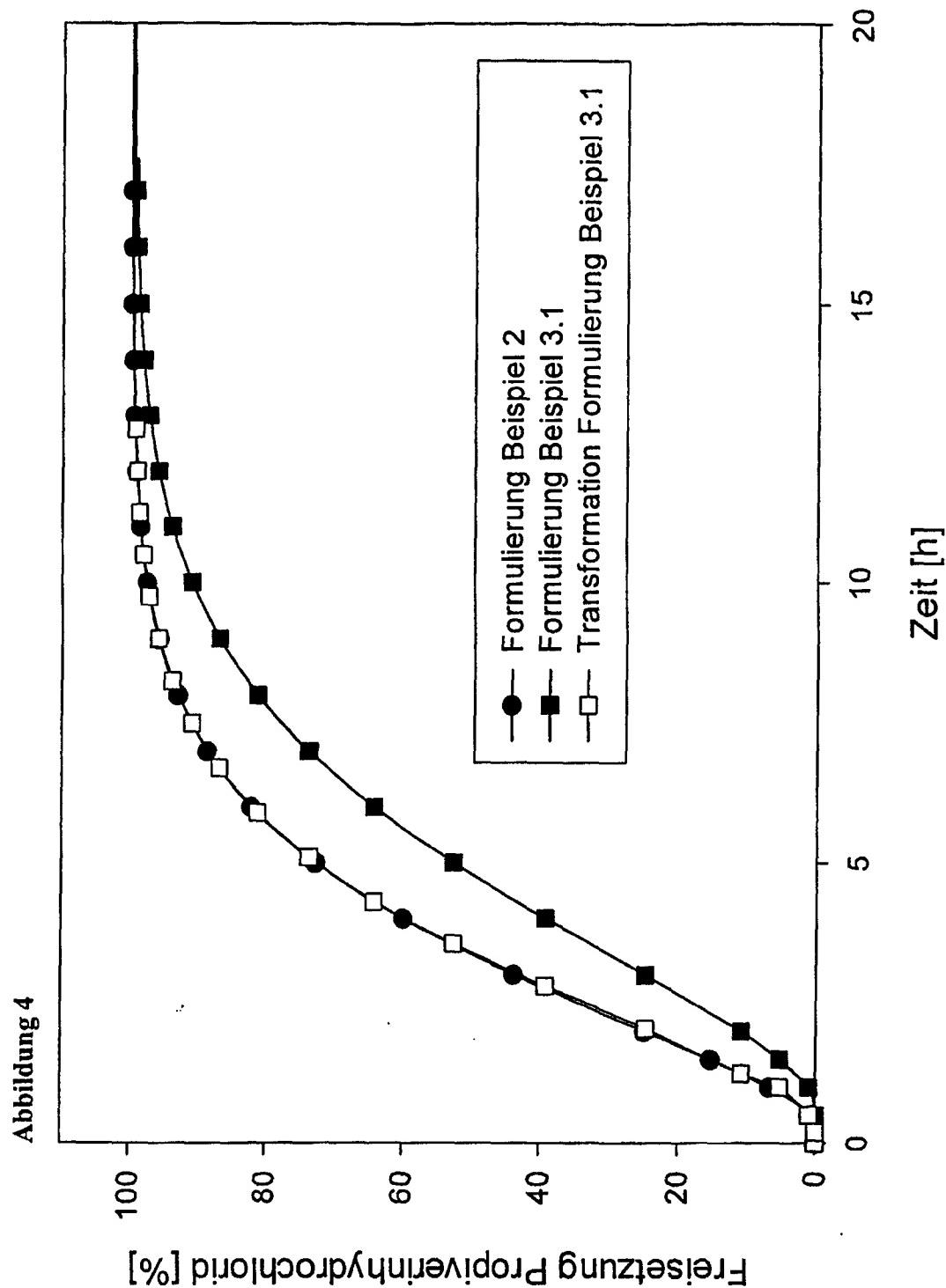
- 10    10. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 7 in Form einer Single-Unit-Formulierung, umfassend Matrixtablettenformulierungen, die aus zu Tabletten verpreßten Gemischen von Propiverin oder Propiverin-Salz, gegebenenfalls einer oder mehreren sauren Substanzen, matrixbildenden, retardierenden Hilfsstoffen, wie Celluloseethern oder Celluloseestern, Alginaten, Xanthanen, Fetten und Wachsen oder Polyvinylalkoholen besteht und eventuell mit Überzug aus Polymeren von Acryl- und/oder Methacrylsäurederivaten oder Celluloseethern, Celluloseestern, Vinylacetaten, Vinylpyrrolidonen oder Schellack versehen ist.

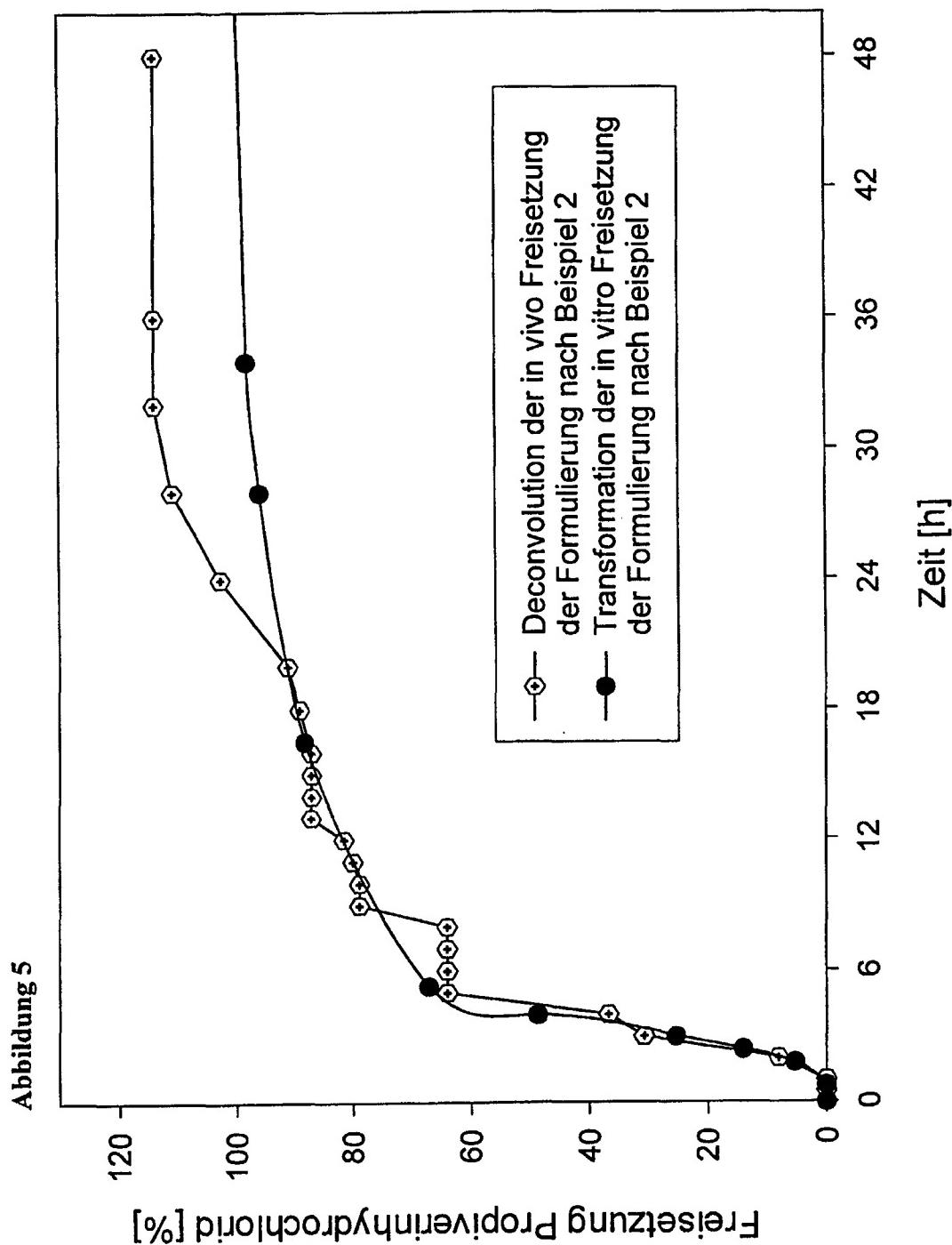
25

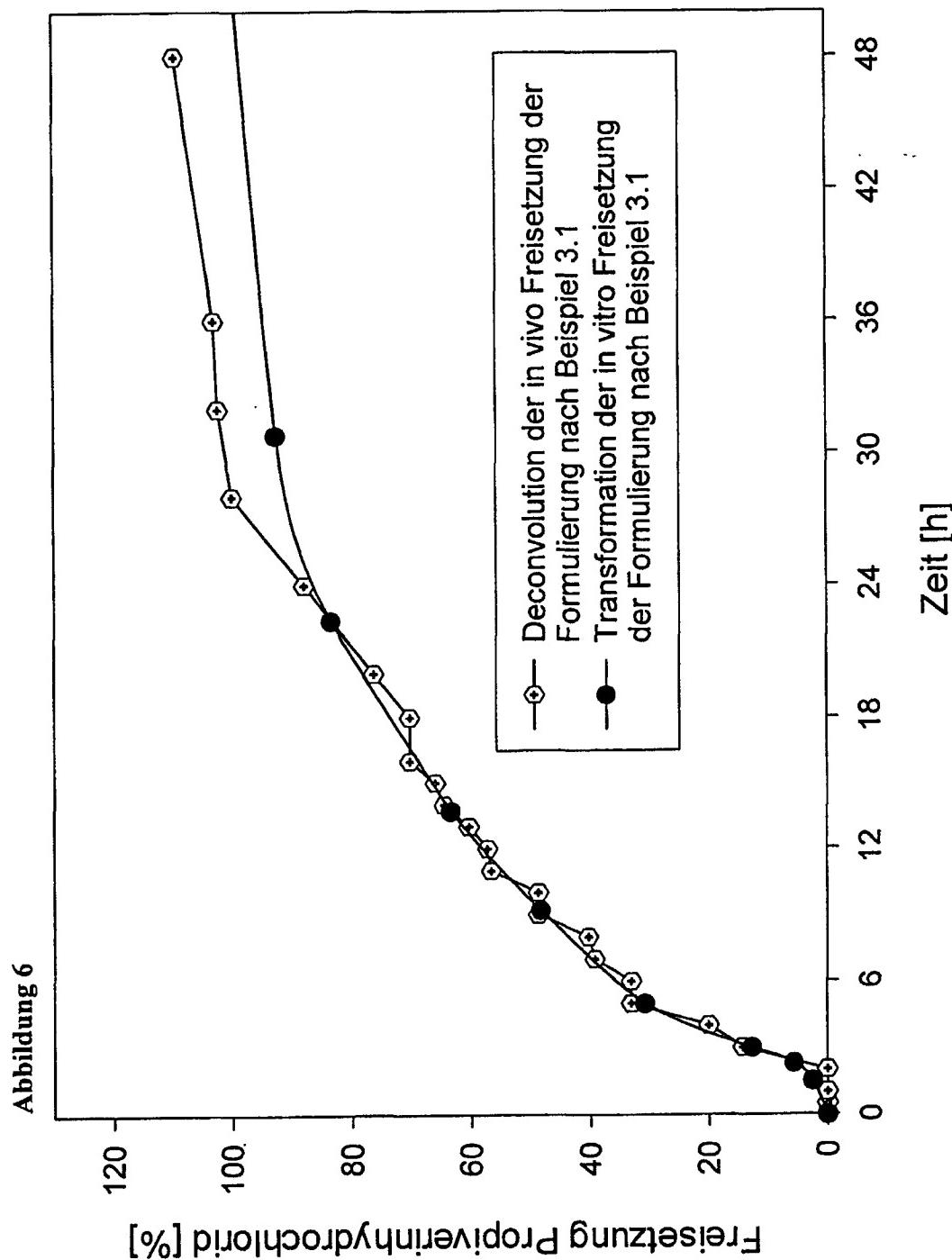












# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 02/11253

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER					
IPC 7	A61K9/16	A61K9/20	A61K9/22	A61K9/28	A61K9/32
	A61K9/52	A61K31/445			

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, PASCAL

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 44353 A (LOSAN PHARMA GMBH ;GRUBER PETER (DE); HUBER GERALD (DE)) 3 August 2000 (2000-08-03) page 15, line 8; claims 1-15 ---	1-10
X	WO 01 62236 A (ROGOSKY KAREN ;UPJOHN CO (US); JORN DEBORAH (US)) 30 August 2001 (2001-08-30) page 10, line 10 - line 14; claims 2,20,29 ---	1-10
X	EP 1 123 705 A (PFIZER PROD INC) 16 August 2001 (2001-08-16) column 4, line 41, paragraph 51 ---	1-10
X	DE 100 16 356 A (BEISEL GUENTHER) 4 October 2001 (2001-10-04) column 7, line 10; claims 1-14 ---	1-10
		-/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 January 2003

Date of mailing of the international search report

07/02/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax. (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Blott, C

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 02/11253

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01 34579 A (IMOTO HIROSHI ;MOMOSE YU (JP); KIMURA HIROYUKI (JP); ODAKA HIROYUKI 17 May 2001 (2001-05-17) abstract	1-10
P,X	& EP 1 229 026 A 7 August 2002 (2002-08-07) paragraph '0143! - paragraph '0150! paragraph '0190! ---	1-10
P,X	WO 02 067906 A (ROTH ERNA ;MEIER CHRISTIAN (DE); PETEREIT HANS-ULRICH (DE); ROEHM 6 September 2002 (2002-09-06) page 19, line 8; claims 1-9 page 14, line 12 - line 13 ---	1-10
P,X	WO 02 060415 A (DRESSMAN JENNIFER ;BECKERT THOMAS (DE); RUDOLPH MARKUS (DE); PETER) 8 August 2002 (2002-08-08) page 13, line 5; claims 1-13 ---	1-10
E	EP 1 273 301 A (ALTERGON SA) 8 January 2003 (2003-01-08) paragraph '0023! - paragraph '0030!; claim 4 -----	1-10

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

EP02/11253

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2.  Claims Nos.: **1 - 10** because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  

**See supplementary sheets ( PCT/ISA 210 )**
  
3.  Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
  
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
  
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
  
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of I.2

Claims: 1-10

The current Claims 1-10 relate to a product that is defined by the following parameter:

P1: in vitro release, measured in 750 ml 0.1N hydrochloric acid during the first hour and subsequently measured in 750 ml USP buffer pH 5.8, using the Ph. Eur. rotating basket method at 100 rpm and 37° C:

0-20% propiverine, released after one hour

10-45% propiverine, released after three hours

30-75% propiverine, released after five hours

40-85% propiverine, released after seven hours

45-95% propiverine, released after nine hours

> 60% propiverine, released after 12 hours.

The use of this parameter in the given context has to be seen as lacking in clarity (PCT Article 6). It is impossible to compare the parameter chosen by the applicant with the relevant disclosure of the prior art. The lack of clarity is such that it makes it impossible to carry out a meaningful search. The search was therefore limited to pharmaceutical compositions containing propiverine to be administered orally with extended release of the active ingredient, as well as oral propiverine compositions as per the examples in the application.

The current Claims 8-10 relate to a disproportionately large number of possible compositions, of which only a small portion are supported by the description (PCT Article 6) and/or can be regarded as having been disclosed in the application (PCT Article 5). In the present case the claims lack the proper support and the application lacks the requisite disclosure to such an extent that it appears impossible to carry out a meaningful search covering the entire range of protection sought. Therefore, the search was directed to the parts of the claims that appear to be supported and disclosed in the above

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

EP02/11253

sense, that is the parts concerning the compositions as indicated in the examples.

The applicant is advised that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established normally cannot be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/11253

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 0044353	A	03-08-2000	WO	0044353 A1	03-08-2000
			AU	1980899 A	18-08-2000
			BR	9916972 A	06-11-2001
			CA	2360655 A1	03-08-2000
			EP	1146862 A1	24-10-2001
			JP	2002535353 T	22-10-2002
			NO	20013336 A	25-09-2001
WO 0162236	A	30-08-2001	AU	3802801 A	03-09-2001
			EP	1257277 A2	20-11-2002
			WO	0162236 A2	30-08-2001
			US	2002010216 A1	24-01-2002
EP 1123705	A	16-08-2001	AU	1832901 A	16-08-2001
			CA	2334460 A1	09-08-2001
			EP	1123705 A1	16-08-2001
			HU	0100586 A2	28-11-2001
			NZ	509807 A	27-09-2002
			US	2001044438 A1	22-11-2001
DE 10016356	A	04-10-2001	DE	10016356 A1	04-10-2001
WO 0134579	A	17-05-2001	AU	1303201 A	06-06-2001
			EP	1229026 A1	07-08-2002
			WO	0134579 A1	17-05-2001
			JP	2001199971 A	24-07-2001
WO 02067906	A	06-09-2002	WO	02067906 A1	06-09-2002
			BR	0110321 A	07-01-2003
WO 02060415	A	08-08-2002	DE	10104880 A1	08-08-2002
			WO	02060415 A1	08-08-2002
			EP	1248599 A1	16-10-2002
EP 1273301	A	08-01-2003	EP	1273301 A2	08-01-2003

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/11253

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K9/16 A61K9/20 A61K9/22 A61K9/28 A61K9/32
A61K9/52 A61K31/445

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalem Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, PASCAL

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beir. Anspruch Nr.
X	WO 00 44353 A (LOSAN PHARMA GMBH ;GRUBER PETER (DE); HUBER GERALD (DE)) 3. August 2000 (2000-08-03) Seite 15, Zeile 8; Ansprüche 1-15 ---	1-10
X	WO 01 62236 A (ROGOSKY KAREN ;UPJOHN CO (US); JORN DEBORAH (US)) 30. August 2001 (2001-08-30) Seite 10, Zeile 10 – Zeile 14; Ansprüche 2,20,29 ---	1-10
X	EP 1 123 705 A (PFIZER PROD INC) 16. August 2001 (2001-08-16) Spalte 4, Zeile 41, Absatz 51 ---	1-10
X	DE 100 16 356 A (BEISEL GUENTHER) 4. Oktober 2001 (2001-10-04) Spalte 7, Zeile 10; Ansprüche 1-14 ---	1-10
		-/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- \* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- \*'A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- \*'E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmelddatum veröffentlicht worden ist
- \*'L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- \*'O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- \*'P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmelddatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- \*'T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmelddatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- \*'X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- \*'Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- \*'&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
30. Januar 2003	07/02/2003
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter  Blott, C

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/11253

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 01 34579 A (IMOTO HIROSHI ;MOMOSE YU (JP); KIMURA HIROYUKI (JP); ODAKA HIROYUKI 17. Mai 2001 (2001-05-17) Zusammenfassung	1-10
P,X	& EP 1 229 026 A 7. August 2002 (2002-08-07) Absatz '0143! - Absatz '0150! Absatz '0190! ----	1-10
P,X	WO 02 067906 A (ROTH ERNA ;MEIER CHRISTIAN (DE); PETEREIT HANS-ULRICH (DE); ROEHM 6. September 2002 (2002-09-06) Seite 19, Zeile 8; Ansprüche 1-9 Seite 14, Zeile 12 - Zeile 13 ----	1-10
P,X	WO 02 060415 A (DRESSMAN JENNIFER ;BECKERT THOMAS (DE); RUDOLPH MARKUS (DE); PETER) 8. August 2002 (2002-08-08) Seite 13, Zeile 5; Ansprüche 1-13 ----	1-10
E	EP 1 273 301 A (ALTERGON SA) 8. Januar 2003 (2003-01-08) Absatz '0023! - Absatz '0030!; Anspruch 4 -----	1-10

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**nationales Aktenzeichen  
PCT/EP 02/11253**Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)**

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1.  Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
  
2.  Ansprüche Nr. 1-10  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich  
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
  
3.  Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

**Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)**

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1.  Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
  
2.  Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
  
3.  Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
  
4.  Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

**Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs**

- Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.  
 Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

## WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

## Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: 1-10

Die geltenden Patentansprüche 1-10 sind auf ein Produkt, das mittels folgendem Parameter definiert wird, zu beziehen:

P1: in vitro Freisetzung, gemessen in 750ml 0,1N Salzsäure während der ersten Stunde und nachfolgend gemessen in 750ml USP Puffer pH=5,8 unter Anwendung der Ph. Eur. Drehkörbchen Methode bei 100U/min und 37°C:

0-20% Propiverin, freigesetzt nach 1 Stunde  
 10-45% Propiverin, freigesetzt nach 3 Stunde  
 30-75% Propiverin, freigesetzt nach 5 Stunde  
 40-85% Propiverin, freigesetzt nach 7 Stunde  
 45-95% Propiverin, freigesetzt nach 9 Stunde  
 >60% Propiverin, freigesetzt nach 12 Stunde

Die Verwendung dieses Parameters muss im gegebenen Zusammenhang als Mangel an Klarheit im Sinne von Art. 6 PCT erscheinen. Es ist unmöglich, die vom Anmelder gewählten Parameter mit dem zu vergleichen, was der Stand der Technik hierzu offenbart. Der Mangel an Klarheit ist dergestalt, daß er eine sinnvolle vollständige Recherche unmöglich macht. Daher wurde die Recherche beschränkt auf pharmazeutische Zusammensetzungen zur oralen Verabreichung mit verlängerter Wirkstofffreisetzung enthaltend Propiverin, sowie orale Propiverin Zusammensetzungen gemäss den Beispielen der Anmeldung.

Die geltenden Patentansprüche 8-10 beziehen sich auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Zusammensetzungen, von denen sich nur ein kleiner Anteil im Sinne von Art. 6 PCT auf die Beschreibung stützen und/oder als im Sinne von Art.5 PCT in der Patentanmeldung offenbart gelten kann. Im vorliegenden Fall fehlt den Patentansprüchen die entsprechende Stütze und fehlt der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als gestützt und offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend, die Zusammensetzungen, wie sie in den Ausführungsbeispielen angegeben sind.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/11253

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 0044353	A	03-08-2000	WO	0044353 A1		03-08-2000
			AU	1980899 A		18-08-2000
			BR	9916972 A		06-11-2001
			CA	2360655 A1		03-08-2000
			EP	1146862 A1		24-10-2001
			JP	2002535353 T		22-10-2002
			NO	20013336 A		25-09-2001
-----						
WO 0162236	A	30-08-2001	AU	3802801 A		03-09-2001
			EP	1257277 A2		20-11-2002
			WO	0162236 A2		30-08-2001
			US	2002010216 A1		24-01-2002
-----						
EP 1123705	A	16-08-2001	AU	1832901 A		16-08-2001
			CA	2334460 A1		09-08-2001
			EP	1123705 A1		16-08-2001
			HU	0100586 A2		28-11-2001
			NZ	509807 A		27-09-2002
			US	2001044438 A1		22-11-2001
-----						
DE 10016356	A	04-10-2001	DE	10016356 A1		04-10-2001
-----						
WO 0134579	A	17-05-2001	AU	1303201 A		06-06-2001
			EP	1229026 A1		07-08-2002
			WO	0134579 A1		17-05-2001
			JP	2001199971 A		24-07-2001
-----						
WO 02067906	A	06-09-2002	WO	02067906 A1		06-09-2002
			BR	0110321 A		07-01-2003
-----						
WO 02060415	A	08-08-2002	DE	10104880 A1		08-08-2002
			WO	02060415 A1		08-08-2002
			EP	1248599 A1		16-10-2002
-----						
EP 1273301	A	08-01-2003	EP	1273301 A2		08-01-2003
-----						